London School of Hygiene & Tropical Medicine
Library
15 FEB 2009
RECEIVED

LSHTM
0011239618

T. 12
K&W

Handbuch der pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Geh. Ober-Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin; Prof. Dr. **Apolant**, Frankfurt a. M. Geh. Hofrat Prof. Dr. **Th. Axenfeld**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest; Stabsarzt Dr. **Walter Bierast**, Halle a. S.; Reg.-Rat Stabsarzt Dr. **Boehncke**, Frankfurt a. M.; städt. Ober-Tierarzt Dr. **J. Bongert**, Berlin; Dr. **H. Braun**, Berlin; Prof. Dr. **C. Bruck**, Breslau; Prof. Dr. **H. Bruns**, Gelsenkirchen; Prof. Dr. **E. Bürgi**, Bern; Prof. Dr. **Buschke**, Berlin; Prof. Dr. **Calmette**, Lille; Ober-Tierarzt Dr. **S. Carl**, Karlsruhe i. B.; Dr. **H. Carrière**, Bern; Prof. Dr. **M. Casper**, Breslau; Prof. Dr. **H. Conradi**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin-Reichenhall; Ministerialrat Prof. Dr. **Dieudonné**, München; Privat-Dozent Regimentsarzt Dr. **R. Doerr**, Wien; Prof. Dr. **F. Doflein**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **Dujardin-Beaumetz**, Paris; Wirkl. Geh. Rat Exzellenz Prof. Dr. **P. Ehrlich**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **van Ermengem**, Gent (Belgien); Dr. **Eyre**, Guy's Hospital, London; Prof. Dr. **M. Ficker**, Berlin; Prof. Dr. **E. Friedberger**, Berlin; Prof. Dr. **U. Friedemann**, Berlin; Stabsarzt Prof. Dr. **Fülleborn**, Hamburg; Dr. **H. A. Gins**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Fr. Glage**, Hamburg; Prof. Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien; Prof. Dr. **Gougerot**, Paris; Reg.-Rat Prof. Dr. **Haendel**, Berlin; Prof. Dr. **M. Hahn**, Freiburg; Prof. Dr. **M. Hartmann**, Berlin; Privat-Dozent Dr. **O. Heller**, Dresden; Oberstabsarzt Dr. **Hetsch**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **B. Heymann**, Berlin; Prof. Dr. **von Hibler** †, Innsbruck; Oberstabsarzt Prof. Dr. **Hübener**, Berlin; Hofrat Prof. Dr. **Hutyra**, Budapest; Prof. Dr. **M. Jacoby**, Berlin; Prof. Dr. **Jadassohn**, Bern; Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen; Prof. Dr. **G. Jochmann**, Berlin; Ober-Medizinalrat Prof. Dr. **Joest**, Dresden; Dr. **Victor Jollos**, München; Prof. Dr. **Kartulis**, Alexandrien; Dr. **Fr. Keysser**, Berlin; Prof. Dr. **Kitt**, München; Prof. Dr. **Josef Koch**, Berlin; Dr. **Otto Köhler**, München; Prof. Dr. **W. Kolle**, Bern; Prof. Dr. **H. Kossel**, Heidelberg; Prof. Dr. **R. Kraus**, Wien; Dr. **Krumbein**, Bern; Prof. Dr. **E. Küster**, Freiburg i. Br.; Stabsarzt Dr. **Kutscher**, Berlin; Prof. Dr. **K. Landsteiner**, Wien; Dr. **Lange**, Berlin; Prof. Dr. **O. Lentz**, Saarbrücken; Dr. **J. Leuchs**, Würzburg; Prof. Dr. **W. von Lingelsheim**, Beuthen (Ober-Schlesien); Dr. **B. Lipschütz**, Wien; Dr. **E. Loewenstein**, Wien; Dr. **Loewenthal**, Berlin; Prof. Dr. **A. Looss**, Cairo; Prof. Dr. **A. Lustig**, Florenz; Dr. **Martin Mayer**, Hamburg; Prof. Dr. **El. Metschnikoff**, Paris; Dr. **K. F. Meyer**, Philadelphia; Prof. Dr. **G. Michaelis**, Berlin; Prof. Dr. **J. Morgenroth**, Berlin; Marine-Oberstabsarzt Prof. Dr. **Mühlens**, Hamburg; Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **F. Neufeld**, Berlin; Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. **von Ostertag**, Berlin; Physikus Dr. **M. Otto**, Hamburg; Stabsarzt Prof. Dr. **R. Otto**, Hannover; Hofrat Prof. Dr. **Paltauf**, Wien; Prof. Dr. **J. Petruschky**, Danzig; Prof. Dr. **Ernst P. Pick**, Wien; Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg; Dr. **Kurt Poppe**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Prausnitz**, Breslau; Prof. Dr. **H. Preisz**, Budapest; Priv.-Doz. Dr. **Ernst Přibram**, Wien; Dr. **H. Reiter**, Berlin; Dr. **Hans Ritz**, Frankfurt a. M.; Priv.-Doz. Dr. **M. Rothermundt**, Bern; Marine-Generalarzt Prof. Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel; Prof. Dr. **Hans Sachs**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Scheller**, Breslau; Prof. Dr. **Claus Schilling**, Berlin; Prof. Dr. **M. Schlegel**, Freiburg i. Br.; Priv.-Doz. Dr. **W. Schürmann**, Bern; Prof. Dr. **Sobernheim**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Stäubli**, Basel; Dr. **Steffenhagen**, Berlin; Dr. **Robert Stein**, Wien; Dr. **Titze**, Berlin; Dr. **E. Tomarkin**, Bern; Prof. Dr. **Uhlenhuth**, Straßburg i. E.; Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. von Wassermann**, Berlin; Dr. **M. Wassermann**, Berlin; Prof. Dr. **W. Weichardt**, Erlangen; Dr. **Weinberg**, Paris; Dr. **von Werdt**, Innsbruck; Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **E. Wernicke**, Posen; Prof. Dr. **A. Wladimiroff**, St. Petersburg; Reg.-Rat Prof. Dr. **Zwick**, Berlin

Herausgegeben von

Dr. W. Kolle und **Dr. A. von Wassermann**

o. Professor der Hygiene u. Bakteriologie an der Universität und Direktor des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

ordentl. Honorar-Professor in der medizin. Fakultät der Universität Berlin, Geh. Med.-Rat

Zweite vermehrte Auflage

Vierter Band

Mit 19 Tafeln, 59 zum Teil farbigen Abbildungen und 8 Kurven im Text

LONDON SCHOOL OF TROPICAL MEDICINE LIBRARY

SEMPER BONIS ARTIBVS

Dis. Gouvernement V. Dortsch.-Ostafrika, Medizinalbeleg

B.C.M.C.
A 2054

Jena
Verlag von Gustav Fischer
1912

469

ALLE RECHTE VORBEHALTEN.

COPYRIGHT 1912 BY GUSTAV FISCHER, PUBLISHER, JENA.

LONDON SCHOOL OF TROPICAL MEDICINE LIBRARY

Inhaltsverzeichnis.

Kapitel		Seite
I.	W. Kolle & W. Schürmann, Cholera asiatica. (Mit 4 Tafeln und 25 Figuren im Text)	1
II.	H. Hetsch, Choleraimmunität	110
III.	A. Dieudonné & R. Otto, Pest. (Mit 11 Tafeln und 18 Figuren im Text)	155
IV.	Max Neisser, Die Staphylokokken	356
V.	J. W. H. Eyre, Mittelmeerfieber. (Mit 8 Figuren und 8 Kurven im Text)	421
VI.	W. v. Lingelsheim, Streptokokken	453
VII.	F. Neufeld & L. Händel, Pneumokokken. (Mit 1 Tafel)	513
VIII.	K. H. Kutscher, Uebertragbare Genickstarre	589
IX.	Jos. Koch, Gonorrhöe	655
X.	Carl Bruck, Immunität bei Gonorrhöe	721
XI.	v. Lingelsheim, Tetanus	737
XII.	Emanuel von Hibler, Rauschbrand. (Mit 3 Tafeln)	788
XIII.	Th. Kitt, Immunität und Schutzimpfungen bei Rauschbrand des Rindes	819
XIV.	Felix von Werdt, Malignes Oedem	837
XV.	Carl, Malignes Oedem bei Haustieren	865
XVI.	Felix von Werdt, Der Gasbrand und seine Erreger	878
XVII.	van Ermengem, Der Bacillus botulinus und der Botulismus. (Mit 8 Figuren im Text)	909
XVIII.	J. Leuchs, Bacillus botulinus (Immunität)	939

I.

Cholera asiatica.

Von

Prof. Dr. **W. Kolle** und Dr. **W. Schürmann**

in Bern.

Mit 4 Tafeln und 25 Figuren im Text.

Geschichtliches.

Die meisten Geschichtsforscher nehmen an, daß die asiatische Cholera schon lange vor ihrem ersten epidemischen Auftreten in Vorderindien (1816) eine endemische Krankheit im Gangesdelta war. Wenn auch die Beschreibungen in Sanskritwerken nicht mit Sicherheit ergeben, daß schon in jenen weit zurückliegenden Zeiten die Cholera am Ganges vorkam, so hat die Annahme, daß dieser Choleraherd schon seit Jahrtausenden besteht, doch viel Wahrscheinlichkeit für sich. Das gleiche gilt für die Vermutung, daß aus diesem endemischen Gebiete bereits in früheren Jahrhunderten die Cholera sich über weitere Gebiete Asiens ausgebreitet hat. Aus dem 16., 17. und 18. Jahrhundert liegen aber einwandsfreie Aufzeichnungen über Choleraausbrüche in den verschiedensten Gegenden Indiens vor, so in Goar (1543), Ponditscherri (1768), Kalkutta (1781), Madras usw. Wie Haeser[87] mit Recht hervorhebt, ist also das Verbreitungsgebiet der im 19. Jahrhundert zu pandemischer Verbreitung gelangten Seuche von jeher ein ausgedehnteres gewesen, als gemeinhin angenommen wurde.

Im Anfange des 19. Jahrhunderts begann für die Menschheit das Choleradrama, dessen kurze historische Darlegung ich mit den Worten des Historikers Hirsch[86] einleiten möchte, der in seiner Geschichte der Cholera diese Tatsache folgendermaßen bespricht: „In der Seuchengeschichte des 19. Jahrhunderts spielt das Jahr 1817 eine für das Menschengeschlecht verhängnisvolle Rolle. In eben diesem Jahre begann die epidemische Verbreitung einer Krankheit über Indien, welche bis dahin in einzelnen Distrikten dieses Landes endemisch geherrscht hatte, in diesem und dem folgenden Jahre aber die ganze Halbinsel überzog, alsbald die Grenzen ihres Heimatlandes nach allen Richtungen hin überschritt, in ihrem weiteren Vordringen allmählich fast

die ganze bewohnte Erdoberfläche heimgesucht und so den Charakter einer Weltseuche angenommen, welche seither wiederholt ihre verheerenden Wanderzüge angetreten und in denselben viele Millionen Opfer gefordert hat. In ihrem Auftreten als Pandemie in Indien und auf außerindischem Boden hat diese in ihrer Heimat unter dem Namen Morshi, Mordeshin, Visuchika u. a. bekannte Krankheit später nach einer ihr nahe verwandten symptomatischen Krankheitsform mit dem Namen Cholera und zur Unterscheidung von dieser mit dem der asiatischen oder besser indischen Cholera belegte Seuche bisher vier Phasen durchlaufen, von welchen die erste den Zeitraum von 1817—23 einnimmt, die zweite von 1826—1837, die dritte von 1846—62 reicht, die vierte 1864 ihren Anfang und 1875 ihr Ende gefunden hat."

Der große, fünfte Zug der Seuche begann 1883 und erreichte über Aegypten, Kleinasien und Rußland Deutschland, wo im Sommer 1892 die Cholera mit dem gewaltigen Explosionsausbruch in Hamburg einsetzte und bis 1894 hier und da sich zeigte. Die Krankheit nahm besonders in Deutschland einen anderen Verlauf als in früheren Epidemien, obgleich sie an Bösartigkeit, wie die Hamburger Ausbrüche zeigten, nicht im mindesten nachgelassen hatte und an sich den geeignetsten Boden zu ihrer Ausbreitung an vielen Orten vorfand. Wir wissen, daß die Ursache für diese Erscheinung die Durchführung des von R. Koch[102] geschaffenen Vorbeuge- und Bekämpfungssystems war, auf das weiter unten eingegangen werden wird. Zu Beginn der 5. Pandemie hatte eine Verbreitung der Cholera außerhalb Indiens um das Jahr 1883 stattgefunden. Diese Pandemie blieb indessen zunächst auf Indien selbst, einen Teil Arabiens und Aegyptens beschränkt. Wichtig für die Geschichte ist dieser fünfte Seuchenzug, weil er zur Entdeckung des Seuchenerregers durch Robert Koch in dem Lande der Pharaonen führte. Der sechste Zug der Cholera begann im Jahre 1902 und führte gleich anfangs zu einer überaus heftigen Epidemie in Aegypten. Von dort oder über Arabien erfolgte die Verschleppung des Infektionsstoffes nach Süd-Rußland, nach der Türkei und von diesen Ländern aus über einen großen Teil Europas. Aber hatte schon bei dem fünften Zuge sich in allen Ländern, in denen das Kochsche, auf den neuen Entdeckungen aufgebaute Bekämpfungssystem zur Anwendung gelangte, ein veränderter epidemiologischer Charakter der Seuche gezeigt, so war das in noch verstärktem Maße bei dem sechsten Zuge der Fall. Schon in Aegypten, wo Bitter, Gotschlich & Ruffer die Bekämpfung nach den Kochschen Ideen inaugurierten, noch mehr in allen europäischen Staaten, vor allem in Deutschland, wo R. Koch selbst, unterstützt von Gaffky, R. Pfeiffer, M. Kirchner und vielen anderen Hygienikern seiner Schule das Bekämpfungssystem rationell ausbaute, zeigte die Cholera von nun an ein anderes Gesicht. Sie gelangte nicht zu epidemischer Verbreitung, und vielfach gelang es, bei Einschleppungen, z. B. in Aegypten, die Seuche zu lokalisieren und ihre epidemische Verbreitung zu verhindern.

Was nun das Geschichtliche dieser fünf großen Flutwellen der Seuche betrifft, die von ihrem jetzt noch bestehenden endemischen Herd, dem Mündungsgebiet des Ganges, ausgingen, so können hier nur die wichtigsten Daten mitgeteilt werden. Eine Uebersicht gibt Tabelle I sowie die dem „Kosmos" entnommenen Figg. 1 und 2. In bezug auf die Einzelheiten, die infolge der Entdeckung Robert

Kochs heutzutage zum Teil nur rein historisches Interesse beanspruchen, mag auf die ausgezeichneten Werke von Griesinger[75], Haeser[87] und Hirsch[86] verwiesen werden. Sie sind auch die Quelle für die folgenden historischen Angaben.

Tabelle I.

Die Cholerapandemien (nach Hirsch und Haeser).

nach Hirsch			nach Haeser			Ausbreitungsbezirk
Lfde. Nr.	Jahreszahl	Zeitdauer	Lfde. Nr.	Jahreszahl	Zeitdauer	
1	1817—23	6	1 (b)	1816—23	7	Asien, Afrika
2	1826—37	11	1 (a)	1826—37	11	Asien, Afrika, Europa, Amerika, Australien (?)
3	1846—62	17	2	1840—50	10	Asien, Afrika
			3	1852—60	8	Europa, Amerika
4	1864—75	12	4	1863—73	10	Asien, Afrika, Europa, Amerika
Spätere Pandemie:						
5	1883—96	13	—	—	—	Asien, Afrika, Europa
6	1902—?	—	—	—	—	Asien, Afrika (Aegypten)

Bei dem ersten Zuge der Cholera 1817—23 (siehe Tabelle II) sehen wir zunächst ein langsames Vordringen vom Ganges nach dem Osten und Süden. Es werden Hinterindien, von dort: Java, Borneo, Mauritius, von dort: Philippinen und Kleine Sundainseln verseucht. Auch in China soll die Krankheit sich verbreitet haben. Von 1821 ab trat sie dann den Weg nach dem Westen und Norden an, teils dem See-, teils dem Landverkehr folgend, erreichte über Arabien, Mesopotamien, Persien und Syrien Astrachan einerseits und Alexandrien in der anderen Richtung. In diesen Ländern, namentlich in Kleinasien, hielt sich die Cholera dann noch einige Zeit, ohne indessen in Europa zu größerer Verbreitung zu gelangen.

Erst bei der zweiten Pandemie, die mit dem Jahre 1826 von Bengalen aus einsetzte (siehe Tabelle III), gelangte sie in Europa und Amerika zu größerer Verbreitung. Die Einschleppung nach Europa erfolgte bei diesem Zuge nicht von Aegypten aus, sondern über Rußland und die Türkei, wohin der Ansteckungsstoff namentlich mit den aus Arabien und Mekka zurückkehrenden Pilgerzügen gebracht war. In Rußland forderte die Seuche wegen der großen Ausbreitung gewaltige Opfer. Ebenso wie in Deutschland, wohin sie 1831 auf 3 Wegen von Rußland aus gelangte, so trat hier diesmal wie auch bei späteren Ausbrüchen die Neigung der Cholera, den großen Verkehrsstraßen, namentlich dem Schiffsverkehr auf Flüssen und Seen im Inlande zu folgen, deutlich zutage. Auch bei der Verbreitung der Epidemie über ganz Europa, die während der nächsten Jahre erfolgte, trat die Tatsache klar hervor, daß mit dem kranken Menschen selbst der Ansteckungsstoff verbreitet wird. Durch den Seeverkehr wurde England, von dort Kanada und die Vereinigten Staaten, Mittelamerika und Kuba verseucht, auch Südamerika blieb nicht verschont, wie die Verschleppung nach Guayana zeigte. Aber auch nach dem Osten hatte sich die Cholera zu gleicher Zeit wieder gewandt und über China bis Japan verbreitet.

Von 1838 ab verschwand die Seuche aus den genannten Ländern wieder vollständig und blieb bis 1846, dem Beginn des dritten großen Seuchenzuges (siehe Tabelle IV), auf das endemische Gebiet am Ganges beschränkt. Es würde zu weit für die Zwecke dieses Werkes sein, den Weg der großen Flutwelle, mit der sich die Seuche während 14 Jahren in den außerindischen

Ländern hielt, zu verzeichnen, auch deshalb, weil derselbe sich im großen und ganzen mit dem Verlaufe der vorangegangenen Pandemie deckt. Ueber Vorderindien, Afghanistan nach dem persischen Meerbusen, von da mit den Pilgerzügen teils nach Arabien, teils, den Euphrat und Tigris entlang, nach Persien gelangte der Ansteckungsstoff und wurde dann über Rußland nach dem Herzen Europas verschleppt. In Frankreich allein starben 1853/54 143 478 Menschen an Cholera. Nach zeitweiser scheinbarer Ruhe flammte die Epidemie bald hier, bald da heftiger auf, und ließ kaum eines der Länder des Erdballes verschont, die mit dem Weltverkehr in Berührung kamen. Erst um 1860 waren alle Erdteile wieder cholerafrei bis auf Bengalen.

Die vierte große Epidemie (siehe Tabelle V) begann 1863. Bei ihrem Vorrücken nach Westen zeigte sie eine raschere Verbreitungsfähigkeit gegenüber ihren Vorgängerinnen. Es hängt dieser Umstand offenbar mit der Entwicklung des Verkehrs mittels Dampfschiffen und Eisenbahn zusammen. Nicht nur die Zahl der Verkehrswege war in den 60er Jahren im raschen Wachsen begriffen, sondern auch die Schnelligkeit des Verkehrs war infolge der technischen Vervollkommnungen sehr gesteigert worden. Entgegen dem bei den früheren Epidemien beobachteten Verhalten näherte sich die Cholera bei diesem Zuge nicht langsam (im Laufe eines Jahres oder mehrerer, wie früher) mit dem Verkehr und dem Pilgerzuge über Arabien und Kleinasien dem europäischen Rußland und der Türkei, sondern von Aegypten aus, wohin sie mit dem von Djeddah

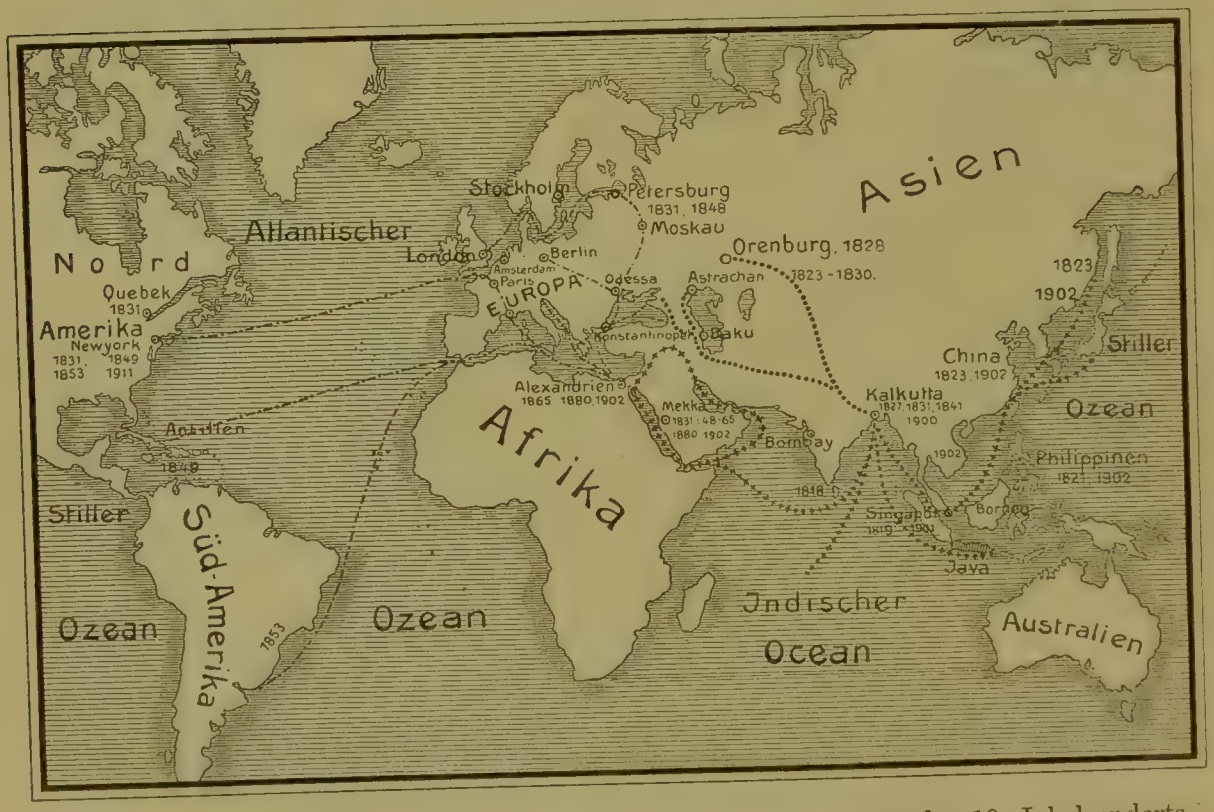


Fig. 1. Die Hauptverbreitungswege der Cholera seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts.

nach Suez zurückkehrenden Pilgerschiff im Mai 1865 eingeschleppt war, wurde sie innerhalb weniger Wochen nach den verschiedensten Teilen Südeuropas mit den Dampfschiffen verschleppt, so u. a. nach Valenzia, Marseille, Ancona, Malta, Konstantinopel. In Italien und Frankreich breitete sich die Cholera während des Jahres 1865 sehr rasch aus, aber auch in Spanien, Türkei, Rumänien und Rußland griff die Epidemie noch während des Jahres 1865 ziemlich stark um sich. England wurde 1866 von Rotterdam aus verseucht. Auch Deutschland hatte erst 1866, dann allerdings sehr schwer, unter der Seuche zu leiden; es erlagen der Cholera in diesem Jahre allein im Königreich Preußen 114 683 Personen. Einige Provinzen, z. B. Schlesien, Rheinland und Westfalen, wurden besonders heimgesucht, von Luxemburg war die Cholera nach der Rheinprovinz eingeschleppt worden.

Auch diesmal wurde Nordamerika ergriffen und auch in Südamerika breitete sich die Krankheit bis zu den La Plata-Staaten aus; Paraguay, Buenos Aires und Corrientes wurden durchseucht. Auch in Aegypten und von dort in Nordafrika (Algier, Marokko, Tunis) war es während der Jahre 1866—67 zu Choleraepidemien gekommen; nicht minder hatte die Epidemie in Arabien, Syrien, Kleinasien während dieser Zeit Fortschritte gemacht.

1868—70 trat fast in allen bis dahin stark von der Pandemie heimgesuchten Ländern ein Absinken, ja völliges Erlöschen der Seuche ein. Nur an wenigen Punkten, die vom großen Weltverkehr etwas abseits lagen wie in Rußland, hielt sich der Infektionsstoff während der Jahre 1869—70. Man braucht also nicht eine neue Einschleppung des Cholerakeimes von Indien anzunehmen, um die erneute Ausbreitung der Cholera zu erklären, die hauptsächlich von Rußland aus 1871 sich über Europa verbreitete. Im Deutschen Reiche erlagen der Seuche von 1871—74 33 651 Menschen; auch in Amerika und Persien zeigte sich 1871—74 nach scheinbarer Ruhe ein neues Aufflackern der indischen Seuche.

Der fünfte große Zug, den die Colera um 1883 antrat (siehe Tabelle VI), nahm seinen Weg über Persien und Arabien wie die vorhergehenden und brachte den Keim 1891—92 nach Rußland, in dem es rasch zu einer großen Verbreitung der Seuche kam. Während der Jahre 1892—94 sollen schätzungsweise in dem russischen Europa allein 800 000 Menschen an Cholera gestorben sein. Aber

Fig. 2. Die Einbrüche der größeren Choleraepidemien in Europa.

trotz dieser weiten Verbreitung des Cholerainfektionsstoffes auf europäischem Boden und zahlreicher Verschleppungen mit dem See- und Landverkehr nach fast allen größeren See- und Hafenstädten und Ländern Europas, Amerikas und Afrikas sind außer in Hamburg und Aegypten nirgends Epidemien von nennenswerter Ausbreitung zustande gekommen. Auf die Ursache dieser Erscheinung, die im innigsten Zusammenhange mit der inzwischen erfolgten Entdeckung des Choleraerregers in Gestalt des Vibrio cholerae asiaticae durch Robert Koch und der Kenntnis der Lebensbedingungen, Verbreitungsweise des nun bekannten Krankheitsstoffes stand, soll weiter unten näher eingegangen werden, bei Besprechung der Epidemiologie und Prophylaxis, welche letzteren

beide namentlich durch das Studium und die Erfolge der Bekämpfung der letzten Choleraausbrüche in Deutschland endgültig wissenschaftlich geklärt sind. Anfang 1896 war die Cholera aus allen Ländern (namentlich Rußland, Deutschland, Persien und Aegypten) wieder völlig verschwunden und ist seitdem wieder auf Indien, ihr endemisches Gebiet, beschränkt geblieben.

Anfang des Jahres 1902 ist die indische Cholera in dem von ca. 400000 mohammedanischen Pilgern besuchten Mekka, der Cholerakontaktstelle zwischen Morgenland und Abendland, und in Jeddah unter den Pilgerzügen heftig aufgetreten, aber sie ist gleich als solche richtig und beim ersten Vorkommen erkannt worden. Trotz aller Vorsichtsmaßregeln ist die Seuche nach Aegypten eingeschleppt worden und hat dort eine außerordentliche Verbreitung gewonnen. Es sind fast 40000 Menschen der Seuche erlegen. Sie ist Ende 1902 zwar in Aegypten, aber in Syrien seit Oktober 1902 noch nicht erloschen. Ueber die Art der Einschleppung der Seuche hat eine sichere Feststellung nicht herbeigeführt werden können.

Mit Beginn des Jahres 1903 trat die Cholera in Syrien und Palästina auf, später in Kleinasien und am Schwarzen Meere und drang 1904, den großen Karawanenstraßen von Samarkand folgend, nach der unteren Wolga über Baku vor. Von hier wurde der Infektionsstoff 1904—1909 über ganz Rußland verbreitet, führte dort zu kleineren und größeren Epidemien und wurde von dort nach verschiedenen Teilen Europas verschleppt. 1905 kamen vereinzelte eingeschleppte Fälle in Deutschland und Oesterreich, 1909 in Deutschland, Belgien, England vor; 1910 wurden Choleraepidemien in Madeira, Rußland, Italien, in der Türkei und Griechenland beobachtet.

Zu großen Epidemien ist es in Europa, abgesehen von Rußland, seit dem Jahre 1893 nirgends wieder gekommen, und auch in den außereuropäischen Ländern, so auf den Philippinen, in Japan, Aegypten, sind Epidemien, wie sie in den 90er Jahren des 19. Jahrhunderts häufig dort herrschten, mit Ausnahme des Gangesdelta nicht beobachtet. Diese Abnahme der pandemischen Ausbreitung der Cholera steht zweifellos im Zusammenhang mit der durch die Kochschen Forschungen bedingten Zunahme staatlicher prophylaktischer Maßnahmen, wie sie unten ausführlich geschildert werden sollen.

Zum Schluß mögen zur leichteren Orientierung über den Verlauf der fünf großen Cholerapandemien einige Tabellen Platz finden, welche nach den Geschichtswerken von Haeser & Hirsch zusammengestellt sind.

Tabelle II*).

Gang der ersten Cholerapandemie 1817—1823 (nach Hirsch).

Jahr	Asien	Afrika	Europa	Amerika	Australien
1817	Indien (Britisch-)	—	—	—	—
1818	Indien, Ceylon	—	—	—	—
1819	Indien, Nepal, Burma, Siam, Halbinsel, Malakka, Sumatra	Mauritius, Réunion	—	—	—
1820	Indien, Sunda-Inseln, Molukken, Philippinen, China	Ostafrika (K. v. Zanzibar)	—	—	—
1821	Indien, Sunda-Inseln, China, Arabien, Mesopotamien, Persien	—	—	—	—
1822	Sunda-Inseln, China, Japan, Mesopotamien, Persien, Syrien	—	—	—	—
1823	Sunda-Inseln, Syrien, Persien, Transkaukasien (russisches Gebiet)	—	Rußland (Astrachan)	—	—

*) In den gesperrt gedruckten Ländern ist es zu großen Epidemien gekommen.

Tabelle III.

Gang der zweiten Cholerapandemie 1826—1837 (nach Hirsch).

Jahr	Asien	Afrika	Europa	Amerika	Australien
1826	Indien (Bengalen)	—	—	—	—
1827	Indien, Afghanistan, Bochara	—	—	—	—
1828	Chiwa	—	—	—	—
1829	Persien	—	Rußland (Gouvernement Orenburg)	—	—
1830	Persien, Mesopotamien, Arabien; China	—	Rußland (östliche Gouvernements)	—	—
1831	Syrien, Palästina; Japan	Aegypten, Tunis	Rußland (wstl. Gouvern. u. Ostseepr.), Polen, Finnland, Deutschland (Prov. Posen, Schlesien, Brandenburg, Pommern, West- u. Ostpreußen), Oesterreich-Ungarn, Türkei; England	—	—
1832	—	—	Deutschland (Rheinland), Oesterreich-Ungarn, Balkanländer; Frankreich, Luxemburg, Belgien, Niederlande; Norwegen (Drammen); England	Kanada, Verein. Staaten von N.-A. (Oststaaten)	Westküste (?)
1833	—	—	Frankreich; Portugal; Spanien; Norwegen; Deutschland (Rheinland)	Verein. Staaten v. N.-A. (südl., mittl. und westl. Territor.); Kuba, Mexico	—
1834	—	Algier	Spanien, Süd-Frankreich, Schweden, Norwegen, Deutschland (Bremen)	Vereinigte Staaten (Osten); Kuba	—
1835	—	Algier	Süd-Frankreich, Nord-Italien	Nordamerika (Charlestown, New-Orleans); Kuba, Südamer. (Küste v. Guayana)	—
1836	—	—	Italien, Schweiz (Kanton Tessin), Oesterreich, Deutschland	—	—
1837	—	Aegypten, Tripolis, Tunis, Algier, Abessinien, Ostafrika, Sudan	Italien, Sicilien; Malta; Oesterreich-Ungarn; Süddeutschland (Bayern); Polen, Norddeutschland	—	—

Tabelle IV.

Gang der dritten Cholerapandemie 1846—1862 (nach Hirsch).

Jahr	Asien	Afrika	Europa	Amerika	Australien
1846	Indien, Persien	—	—	—	—
1847	Indien, Persien, Armenien, Mesopotamien, Arabien; Bochara; Sibirien	—	Rußland (Gouv. Orenburg, Küste des Kaspischen Meeres), Türkei (Konstantinopel)	—	—
1848	Indien, Persien, Mesopotamien, Syrien, Armenien	Aegypten, Tripolis, Tunis, Algier, Marokko	Türkei, Donauländer, Ungarn, Griechenland (Insel Skiathos), Rußland (Petersburg), Finnland, Deutschland, England, Schottland, Irland; Niederlande, Belgien; Dänemark, Norwegen	Vereinigte Staaten von N.-A. (Osten)	—
1849	Indien (Britisch-), Hinterindien, indische Archipel, Persien, Mesopotamien, Syrien	Aegypten, Tripolis, Tunis, Algier, Marokko	Türkei, Donauländer, Ungarn, Griechenland; Rußland (Petersburg), Finnland; Deutschland, Großbritannien; Niederlande, Belgien, Luxemburg, Frankreich, Oberitalien, Schweiz (Kanton Tessin), Oesterreich	Vereinigte Staaten (Osten), Kanada; Mexiko	—
1850	Indien, Hinterindien, indische Archipel, Persien, Mesopotamien, Syrien	Aegypten, Tripolis, Tunis, Algier, Marokko, Kanarische Inseln	Griechenland; Deutschland, Norwegen, Schweden, Dänemark; Oesterreich; Frankreich; Malta	Vereinigte Staaten (West.), Zentralamerika (Panama), Mexiko, Südamerika (Kolumbien. Ecuador [?]); Antillen	—
1851	—	—	Oesterreich (bes. Prag)	Nordamerika, Antillen (San Domingo)	—
1852	Indien, Sundainseln, Persien, Mesopotamien, Transkaukasien	—	Polen, Rußland, Deutschland (Nord-)	Nordamerika, Antillen	—
1853	Indische Archipel, Kleinasien, Persien	Algier, Marokko	Rußland, Deutschland (Nord-), Skandinavien, Finnland, Großbritannien, Niederlande, Frankreich, Spanien; Donauländer	Kanada, Verein. Staaten (Ostküste); Antillen	—

Tabelle IV (Fortsetzung)

Jahr	Asien	Afrika	Europa	Amerika	Australien
1854	Kleinasien, Arabien; Japan, China	Mauritius	Rußland, Süddeutschland (Bayern); Donauländer, Türkei, Griechenland, Oesterreich, Schweden, Großbritannien, Niederlande, Belgien, Frankreich, Schweiz, Italien, Spanien	Kanada, Vereinigte Staaten, Antillen, Mexiko, Südamerika (Kolumbien)	—
1855	Kleinasien, Arabien	Aegypten, Nubien, Tripolis, Tunis, Marokko, Abessinien; Fogo, Madeira	Rußland, Deutschland (Nord-), Oesterreich, Schweden, Norwegen, Niederlande, Frankreich (Süd-), Schweiz, Italien, Spanien, Portugal; Türkei, Griechenland	Nordamerika, Südamerika (Venezuela, Brasilien)	—
1856	Kleinasien, Persien	Aegypten, Nubien, Tripolis, Tunis, Marokko, Abessinien, Fogo, Madeira, Mauritius	Rußland, Deutschland, Schweden, Niederlande, Frankreich, Italien, Spanien, Portugal	Zentralamerika, Südamerika (Guayana)	—
1857	Japan, China; Persien	—	Rußland, Deutschland, Schweden, Norwegen, Dänemark; Spanien	Südamerika (Guayana)	—
1858	Indien, Sundainseln, Philippinen, Japan, China; Arabien	Abessinien	Rußland, Deutschland, Schweden, Spanien	Brasilien	—
1859	Japan, China; Korea; Persien, Arabien; Afghanistan, Chiwa, Turkestan, Mesopotamien, Syrien	Somaliland, Mozambique, Madagaskar, Komoren, Mauritius, Réunion; Algier, Marokko	Rußland, Deutschland, Schweden, Dänemark; Schottland (Wick), Niederlande, Belgien; Spanien	—	—
1860	Indien, China, Persien; Afghanistan, Chiwa; Turkestan, Mesopotamien, Syrien	—	Rußland (Petersburg, Kronstadt), Spanien	—	—
1861	Indien, Persien; Afghanistan, Chiwa, Turkestan, Mesopotamien, Syrien	Mauritius	Rußland (Petersburg)	—	—
1862	Arabien	Mauritius	Rußland (Petersburg)	Brasilien	—

Tabelle V.

Gang der vierten Cholerapandemie 1864—1875 (nach Hirsch).

Jahr	Asien	Afrika	Europa	Amerika	Australien
1863	Indien, Ceylon, China, Japan	—	—	—	—
1864	Indien, Ceylon, indische Archipel, China, Japan; Arabien (Jemen)	Ostafrika (Somaliland)	—	—	—
1865	Indien, indische Archipel, Zentralasien; Arabien (Mekka!), Vorderasien, Mesopotamien, Syrien, Armenien, Persien, Kaukasien	Aegypten, Nubien, Abessinien, Somaliland, Algier, Marokko	Malta, Gozzo; Süd-Frankreich, Italien, Spanien, Türkei, Donauländer, Rußland; Deutschland (Altenburg, Königr. Sachsen), Belgien, Luxemburg; Großbritannien; Portugal	Guadeloupe, Martinique, Dominica, Nordamerika (Wards Island)	—
1866	Mesopotamien, Syrien, Persien	Aegypten, Abessinien, Gallaländer; Algier	Rußland, Polen, Oesterreich, Türkei, Donaustaaten (bes. Rumänien!), Montenegro, Deutschland, Großbritannien, Belgien, Niederlande, Luxemburg, Schweden, Norwegen; Frankreich, Italien, Sicilien, Sardinien; Spanien, Finnland	San Domingo, Nordamerika (Osten), Neuschottland, Kanada (Stratford), Zentralamerika (Nicaragua, Honduras), Südamerika (Paraguay, Brasilien, Argentinien, Westküste)	—
1867	Mesopotamien, Persien	Mauritius; Tunis, Algier	Rußland, Polen, Deutschland (bes. Rheinland), Großbritannien (Jersey), Belgien, Niederlande; Finnland; Malta, Gozzo; Frankreich, Italien, Schweiz, Sicilien, Sardinien; Montenegro; Ungarn	Kuba, Nordamerika (Westen), Zentralamerika (Honduras), Südamerika (Argentinien, Paraguay, Brasilien)	—

Tabelle V (Fortsetzung).

Jahr	Asien	Afrika	Europa	Amerika	Australien
1868	Mesopotamien, Persien	Marokko; Senegambien, Westküste	Deutschland (Essen), Finnland, Rußland	Kuba, St. Thomas, Zentralamerika (Honduras), Südamerika (Argentinien, Uruguay, Bolivia, Peru, Brasilien)	—
1869	Mesopotamien, Persien, Armenien	Sansibar, ostafrikanische Küste, Madagaskar, Komoren, Nossi-Bé; Inner-Afrika, Westküste	Rußland	Kuba	—
1870	Mesopotamien, Persien	Mozambique	Rußland	Kuba	—
1871	Mesopotamien, Persien, Arabien	Mozambique, Sechellen, Nossi-Bé, Aegypten	Rußland, Galizien, Ungarn, Deutschland (Ostpreußen!), Schweden, Norwegen; Türkei (bes. Konstantinopel), Donauländer	Nordamerika	—
1872	Persien, Mesopotamien, Arabien (Mekka!) Turkestan, Bochara	Nubien, Aegypten (?)	Rußland, Oesterreich-Ungarn, Deutschland, Türkei, Donauländer (Rumänien!)	Nordamerika	—
1873	—	—	Ungarn, Oesterreich, Rußland, Deutschland, Polen; Türkei, Donauländer (Rumänien!); England, Belgien, Niederlande, Frankreich (Cayenne!); Schweden, Norwegen (Bergen)	Nordamerika (Mississippi)	—
1874	—	—	Polen, Deutschland (Oppeln)	—	—
1875	Syrien	—	—	—	—

Gang der fünften Cholerapandemie 1883—1894.

Jahr	Asien	Afrika	Europa	Amerika	Australien
1883	Von Indien eingeschleppt nach	Aegypten	—	—	—
1884	—	—	Frankreich, Italien, Spanien	—	—
1885	Japan	—	Italien, Spanien	Argentinien	—
1886	Japan	—	Italien, Oesterreich-Ungarn, Deutschland, Frankreich, Spanien	Chile	—
1887	—	—	Italien, Malta	Chile, Argentinien	—
1888	Ostindien, Sundainseln, Philippinen, China	—	Italien	—	—
1889	Indien, Sundainseln, Mesopotamien, Persien, Philippinen	—	—	—	—
1890	Indien, Persien, Niederländisch-Indien, Arabien, Kleinasien, Syrien, Armenien; Japan, Korea, China, Sibirien.	Aegypten, Massaua, Natal, Kapkolonie	Türkei, Spanien, Frankreich	—	—
1891	Indien, Ceylon, Sundainseln, Siam; Syrien, Anatolien; China, Japan, Straits Settlements	—	—	—	—
1892	Indien, Persien, Afghanistan	—	Rußland, Frankreich, Deutschland, (Hamburg), Belgien, Niederlande, Oesterreich-Ungarn	—	—
1893	Persien, Ostindien, Asiatische Türkei, Arabien	Tripolis, Tunis, Aegypten, Marokko, Algier, Senegambien	Deutschland (Nietleben), Frankreich, Niederlande, Rußland, Oesterreich-Ungarn, Italien, Türkei, Spanien, Rumänien, Bulgarien, Großbritannien, Belgien, Schweden	Vereinigte Staaten, Brasilien	—
1894	Ostindien, Kleinasien	Tripolis, Senegambien, Sudan	Deutschland, Oesterr.-Ungarn, Frankreich, Rußland, Belgien, Türkei, Niederlande, Schweden, Spanien	Brasilien, Argentinien	—

Fortsetzung 1895—1903.

Jahr	Asien	Afrika	Europa	Amerika	Australien
1895	Ostindien, China, Japan, Korea	Arabien, Aegypten, Marokko, Straits, Settlements	Rußland, Oesterreich-Ungarn, Rumänien, Türkei	Brasilien, Argentinien, Uruguay	—
1896	Ostindien, Java	Aegypten, Straits Settlements	Oesterreich-Ungarn, Türkei, Rußland,	—	—
1897	Ostindien, Britisch-Indien, Niederländisch-Indien, Siam, Arabien	Aegypten	Frankreich	—	—
1898	Britisch-Indien, Madras	—	—	—	—
1899	Britisch-Indien	—	Türkei	—	—
1900	Britisch-Indien, Französisch-Indien, Indochina, Japan, Straits Settlements	—	—	—	—
1901	Britisch-Indien, Französisch-Indien, Indochina, Japan, Sumatra, Madura	—	—	—	—
1902	Ceylon, Französisch-Indien, Indochina, China, Mandschurei, Japan, Korea, Türkisch-Asien, Borneo, Celebes, Philippinen	Aegypten	Rußland		
1903	Britisch-Indien, Französisch-Indien, Indochina, Japan, Persien, Syrien, Mesopotamien, Java, Philippinen	—	Rußland	—	—

Fortsetzung 1904—1911.

Jahr	Asien	Afrika	Europa	Amerika	Australien
1904	Britisch-Indien, Französisch-Indien, Indochina; Hedjaz; Russisch-Asien	—	—	—	Neu-Kaledonien
1905	Britisch-Indien, Französisch-Indien, Indochina, Syrien, Celebes, Philippinen	—	Deutschland (212), Rußland (Wolga, Don- und Uralgebiet), Oesterreich (6)	—	—
1906	Britisch-Indien, Französisch-Indien, China, Philippinen	—	Rußland	—	—
1907	Britisch-Indien, Französisch-Indien, China, Japan, Türkisch-Asien, Russisch-Asien, Philippinen	—	Rußland	—	—
1908	Französisch-Indien, Indochina, China, Japan; Hedjaz, Russisch-Asien, Philippinen	—	Rußland	—	—
1909	Britisch-Indien, Französisch-Indien, Indochina, China, Japan; Persien, Hedjaz, Philippinen	—	Rußland, Deutschland (6), Belgien (16), England (1)	—	—
1910	Britisch-Indien, Französisch-Indien, Philippinen	Madeira	Rußland, Italien, Türkei, Griechenland, Deutschland; Oesterreich	—	—
1911	Britisch-Indien, Französisch-Indien, Philippinen	Tripolis	Türkei, Rußland, Oesterreich, Montenegro, Süd-Frankreich, Italien	—	—

Es besitzt mehr als historisches Interesse, in dieser kurzen geschichtlichen Uebersicht die Worte des unvergeßlichen Griesinger zu zitieren, der in seinem klassischen Werke über Infektionskrankheiten (S. 278) im Jahre 1851 das Fazit seiner historischen und epidemiologischen Studien über Cholera folgendermaßen zieht: „Die Cholera war bis jetzt in allen Epidemien, in allen Zonen vom Aequator bis in die Nähe des Polarkreises unter Lebensbedingungen der Menschen von der möglichst differentesten Art durchaus dieselbe eigentümliche Krankheit. Unbedeutende Abweichungen im Charakter einzelner Epidemien — später näher zu betrachten — verschwinden ganz gegen die große und allgemeine, von Klima und Witterung, Lebensweise und Zivilisationszustand, epidemischer und stationärer Konstitution vollkommen unabhängige Gleichartigkeit des wesentlichen Krankheitsprozesses. Die Krankheit war ferner vor dem Jahre 1830 in Europa unbekannt und hatte sich in genau verfolgbarer Weise aus Indien kommend dahin verbreitet. Diese Umstände zusammen lassen auf eine Ursache schließen, welche in ihrem Wesen sehr unabhängig von äußeren Bedingungen sein muß, welche nicht überall in der ganzen Welt unter den allerverschiedensten Verhältnissen durch ein Zusammentreffen äußerer Umstände entstanden sein kann, sondern, irgendwo entstanden, einer aktiven oder passiven Verbreitung oder Bewegung fähig ist, kurz auf eine spezifische, und der Verbreitung von einem Orte zum anderen fähige Ursache zurückzuführen ist. Dieses seinem Wesen nach unbekannte, durch seine Wirkung sich unzweifelhaft manifestierende Agens, dieses Gift ist das Wandernde und sich Verbreitende an der Cholera. Wie alle anderen Krankheitsgifte müßte es langsam wieder untergegangen sein, wenn es nicht immer neu reproduziert werden könnte. Wo immer die Cholera vorkommt, da — wir können nicht anders annehmen — muß eben diese spezifische, giftige Ursache vorhanden sein."

Diese spezifische Ursache, die Griesinger mit solcher Schärfe und Bestimmtheit postulierte, gelang es Robert Koch[4a] im Jahre 1883 zuerst in Aegypten, dann in Indien, wohin er sich als Führer der vom Deutschen Reich entsandten Kommission zu weiteren Studien der in Aegypten erlöschenden Choleraepidemie begeben hatte, aufzufinden. Aegypten war 1883 zum fünften Male von der indischen Seuche heimgesucht worden. Wie stets war auch im Jahre 1883 die Einschleppung der Seuche nicht vor Juni erfolgt, aber schon, als die Kommission unter Robert Kochs Führung einige Wochen in Aegypten gearbeitet hatte, begann die Epidemie zu erlöschen. Trotzdem es an zahlreichen Gelegenheiten, auf der Höhe der Krankheit gestorbene Cholerakranke zu obduzieren, fehlte, gelang es doch Koch in Aegypten bereits, den Choleraprozeß mit Sicherheit als eine Darmkrankheit zu erkennen, bei welcher die Ursache in Gestalt kommaförmiger Bacillen sich im Darminhalt und den Wandungen des Dünndarms findet. Auch die Züchtung dieser Mikroorganismen gelang bereits in Aegypten, aber erst in Indien schloß Koch unlösbar die Beweiskette für die ätiologische Bedeutung der von ihm gefundenen Kommabacillen bei der Cholera. Koch lieferte in mehrmonatiger fruchtbarer Arbeit ein in sich abgeschlossenes Gebäude der Choleraätiologie durch umfangreiche bakteriologische Untersuchungen von Choleraleichen und Cholerakranken, zahlreiche Kontrolluntersuchungen bei Gesunden oder an anderen Krankheiten leidenden oder gestorbenen Menschen, und das Studium der biologischen Eigenschaften der Cholerabakterien sowie durch den Nachweis der Choleraerreger in dem Wasser eines Tanks, durch dessen Genuß nachweislich eine große Anzahl Menschen an Cholera erkrankt waren.

Zahlreiche Untersuchungen, die unter Beobachtung aller Kautelen in Indien ausgeführt wurden, zeigten sehr bald, daß die inneren Organe bei Choleraleichen, wenn sofort nach dem Tode entnommen,

steril und frei von jenen gekrümmten Bakterien waren, welche in Schnitten der Darmwandung und im Darminhalt bereits in Aegypten zuerst von Robert Koch gesehen und durch das Züchtungsverfahren als entwicklungsfähige Spaltpilze nachgewiesen waren. Die Einzelheiten dieser so wichtigen und für die ganze Seuchenforschung grundlegenden Entdeckungen sind in dem großen amtlichen Bericht von Gaffky mit großer Sorgfalt und Genauigkeit verzeichnet.

Diese Befunde, bei späteren Epidemien in vielen Tausenden von Fällen in vollem Umfange bestätigt, zeigten zunächst, daß die Angaben der Forscher, welche als Ursache der Cholera Spaltpilze aus den inneren Organen und dem Blut von Choleraleichen isoliert hatten, durch Versuchsfehler in der Technik erklärt werden mußten. Ferner standen die Kochschen Entdeckungen aber im Einklang mit den pathologisch-anatomischen Befunden bei der Cholera, wie sie von Griesinger, Virchow u. a. festgestellt waren. Nach diesen Autoren finden sich die vorwiegenden Veränderungen bei Cholera nur im Darm, während die Leber, Niere, Lunge, das Zentralnervensystem gar kein oder nur ganz unbedeutende bezw. sekundäre pathologisch-anatomische Veränderungen zeigen.

Die historische Entwicklung der Choleraforschung führte dann zu den Bestrebungen, die Seuche auf Grund der gewonnenen ätiologischen Kenntnisse zu bekämpfen. Als Vorläufer dieser erfolgreichen Bestrebungen sind die Arbeiten zu erwähnen, die auf eine Verfeinerung der Choleradiagnose hinzielten. Es sind hier die Namen von R. Koch, Heim[89], Schottelius[164], Dunbar zu erwähnen. Hand in Hand mit der Verbesserung der Methoden, die Cholerabakterien aus Bakteriengemischen herauszuzüchten mittelst des Pepton-Anreicherungsverfahrens, gingen die epidemiologischen Forschungen. Es gelang, die leichten Cholerafälle aufzuklären, im Trinkwasser die Choleravibrionen in zahlreichen Fällen nachzuweisen, und sie im Darm ganz gesunder Menschen (der sogenannten Choleraträger) aufzufinden. Nachdem dann unter Berücksichtigung dieser Befunde das Cholerabekämpfungssystem von R. Koch aufgebaut war, wandte sich die Choleraforschung den Immunitätsproblemen in experimenteller Weise zu. Diese Arbeiten, an denen R. Pfeiffer und seine Mitarbeiter Wassermann[184], Issaeff, Kolle[90] hervorragend beteiligt waren, brachten nicht nur für die allgemeine Immunitätslehre grundlegende Entdeckungen (R. Pfeiffer Bakteriolysine), sondern förderten auch Tatsachen zutage, die für die Schutzimpfung gegen Cholera verwertet werden konnten. Diese zuerst von Ferran in Spanien, später von Haffkine in Indien praktisch durchgeführte Impfung, erhielt durch die im Kochschen Institut ausgeführten Untersuchungen von Kolle eine wissenschaftliche Begründung. In den späteren Jahren haben andere Stoffe, welche bei den Immunitätsstudien entdeckt wurden, die Cholera-Agglutinine (Gruber[71] & Durham, Pfeiffer, Kolle), eine praktische Bedeutung gewonnen. Sie sind ein ebenso bequem zu handhabendes wie sicheres Mittel, um die Choleravibrionen rasch zu identifizieren. Die Choleradiagnostik, deren Prinzipien in der von R. Koch, M. Kirchner und W. Kolle aufgestellten, später durch eine Kommission von Sachverständigen ergänzte Anleitung des preußischen Kultusministeriums für die bakteriologische Choleradiagnose zur Geltung gekommen sind, hat damit einen gewissen Abschluß in bezug auf Vollkommenheit und Sicherheit erlangt.

Pathologische Anatomie.

Wie mikroskopische Untersuchungen zeigten, kommt es nur bei einem Teil der Cholerafälle zu parenchymatösen Veränderungen an der Niere, die durch trübe Schwellungen der Nierenepithelien bedingt sind. Diese auf Giftwirkung beruhenden mikroskopisch wahrnehmbaren Zellveränderungen können auch in anderen Organen, zuweilen nach schweren, in späteren Stadien der Krankheit zum Tode führenden Anfällen zutage treten. Alle gröberen pathologischen, makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen fehlen bei den reinen, nicht mit sekundären Prozessen (Streptococcus-, Bacterium-coli-Infektion) komplizierten Choleraerkrankungen. Robert Koch[101] klärte bei den zahlreichen Leichenöffnungen, die er mit seinen Begleitern Gaffky und Fischer in Aegypten und Indien vornahm, auch die pathologisch-anatomische Anschauung durch seine Beobachtungen wesentlich. Er konnte die Leichenbefunde, bei deren Beschreibung wir seinen Ausführungen in der ersten Cholerakonferenz zu Berlin sowie den Beschreibungen, die Gaffky[4b] in dem großen Expeditionsbericht gegeben hat, folgen werden, als erster im Besitz der Kenntnisse über die Aetiologie und die Verbreitung des ätiologischen Agens im kranken Körper feststellen.

Die Veränderungen des Darmes, wie sie sich bei der einige Stunden nach dem Tode vorgenommenen Obduktion von Choleraleichen darbieten, stehen in Abhängigkeit von der Dauer des Krankheitsverlaufs, und zwar so, daß um so tiefer greifende Veränderungen und Zerstörungen am Darme gefunden werden, je längere Zeit die Krankheit vor dem Tode bestanden hatte. Hatte die Krankheit, wie das häufig vorkommt, innerhalb weniger Stunden zum Tode geführt, so findet sich der Dünndarm mit einer fast klaren Flüssigkeit gefüllt, in welcher Schleimflocken und abgelöste Epithelfetzen schwimmen. Häufig ist die Farbe des flüssigen Inhalts infolge von Blutbeimengungen leicht rötlich, an Burgunderweinsuppe erinnernd. Der für Cholera typische Darminhalt wird nicht unzutreffend, wenn die Blutbeimischungen fehlen, häufig mit Sagowasser, Reiswasser oder, wenn er etwas mehr eingedickt ist, mit Mehlsuppe verglichen (R. Koch[4a]). Auch für die diarrhöischen Choleradejektionen treffen diese Vergleiche zu. In ganz akuten Fällen besteht der Darminhalt aus einer schwach rötlichen Flüssigkeit, in welcher zahlreiche gallertige, blaßrote Schleimklumpen schwimmen, so daß die Massen grob gehacktem und mit einer reichlichen Menge Wasser übergossenem und ausgezogenem Fleische nicht unähnlich sehen (R. Koch[4a]). Die Gefäße der Darmwand erscheinen injiziert und erinnern in ihrer pfirsichroten Färbung an die durch Kohlenoxydvergiftung bedingte Farbe. Der Darm von außen gesehen zeigt ebenso wie die Schleimhaut, welche leicht geschwollen und trübe erscheint, eine blaß rosenrote Färbung. Das gefärbte mikroskopische Deckglaspräparat, aus einem Tröpfchen des Reiswassers hergestellt, zeigt häufig eine Reinkultur der typischen Kommabacillen, die zwischen den Epithelzellen in Schleim eingebettet liegen (siehe Fig. 1 und 2, Tafel I). Bei längerem Bestehen des Choleraprozesses treten an der Schleimhaut stärkere Veränderungen zutage. Die oberflächlichen Epithellagen werden abgestoßen, die Submucosa erscheint gerötet und entzündet; besonders am Rande der Solitärfollikel und Peyerschen Plaques zeigen sich Gefäßinjektionen und Blutungen. Der

Darminhalt weist in solchen Fällen zuweilen schon Zersetzungserscheinungen auf und im mikroskopischen Präparat treten neben den Kommabacillen verschiedene andere Bakterienarten auf. Schnitte durch die Darmschleimhaut zeigen, daß die Kommabacillen bis weit in die Mucosa, ja oft bis in die Submucosa eingedrungen sind. Längs der Drüsenschläuche schieben sie sich in das Epithel ein, dieses nekrotisierend und von der Basalmembran abhebend (siehe Fig. 3, Tafel I). In späteren Stadien der Krankheit gesellen sich andere Bakterien, namentlich das sonst im Darme als harmloser Saprophyt vorkommende Bacterium coli, dem Vordringen der Kommabacillen hinzu, diese bei ihrem Zerstörungswerk unterstützend.

Konstanter Aufenthaltsort der Choleravibrionen während der eigentlichen Erkrankung ist nach den Arbeiten von Kulescha[293, 247] die Gallenblase. In ihr findet der Choleravibrio sich oft in Reinkultur vor. Sein Nachweis gelingt infolgedessen meistens ohne Peptonwasserkultur schon bei Aussaat geringer Mengen von Galle auf Agarplatten. In 10 Proz. der Fälle bewirkt der Choleravibrio Veränderungen der Gallengänge. Die Entzündung der Gallenblase ist gewöhnlich hämorrhagisch-katarrhalisch, manchmal diphtherische, höchstwahrscheinlich durch Mischinfektion bedingte Cholecystitis. Meistens kommt es nur zu einem schwach katarrhalischen Zustande, der von Verdickung und Trübung der Galle und ihrer Bereicherung an Schleim begleitet ist. Der Choleravibrio bleibt in vielen Fällen in der Galle viel länger als im Darmkanal erhalten. Die Befunde von Zlatogoroff[233], daß man bis zu einem Jahr Cholerabacillen im Stuhle von choleragenesenen Personen beobachtet, bedürfen noch der Bestätigung. — Auf dem Blutwege dringt der Vibrio in die Leber und in die anderen Organe, wie z. B. in die Niere und Placenta, aber nur in vereinzelten Exemplaren, während der Agone ein.

Das gelbe Knochenmark der Röhrenknochen erleidet bei der Cholera eine Umwandlung in rotes, die sich entweder auf die ganze Dicke des Markes oder nur auf einzelne Abschnitte erstreckt. Kulescha[293, 247] nimmt an, daß die rote Umwandlung des Knochenmarkes auf einer akuten Hyperplasie des Knochenmarkes beruhe. Er unterscheidet dabei zwei Stadien, nämlich die erythroplastische und die granulocytäre Hyperplasie. Erstere ist der Ausdruck der Reaktion des Knochenmarkes auf den Sauerstoffmangel im Blute, während die granulocytäre Hypertrophie eine Reaktion des Knochenmarkes auf die Infektion selbst bedeutet.

Bei schwereren und länger dauernden Fällen von Cholera findet man durch Giftwirkung entstandene parenchymatöse Veränderungen auch in der Niere. Es kann zu fettiger Degeneration der Rindenschicht kommen, während die Markkegel hyperämisch sind.

Bei der Obduktion von den Choleraleichen, wo beim lebenden Menschen das Bild des sog. Choleratyphoïds bestanden hatte, finden sich diphtherisch-nekrotische Veränderungen im Darme (R. Koch, Rumpel). Sie erreichen ihre größte Intensität dicht oberhalb der Ileocökalklappe. Der Darm kann schwärzlich verfärbt und mit Blutungen durchsetzt erscheinen. Der Darminhalt ist zuweilen fäkulent oder blutig jauchig. Das mikroskopische Präparat läßt wegen der Unzahl von vorhandenen Fäulniskeimen und anderen Darmbewohnern die Kommabacillen kaum noch hervortreten. Erst das Gelatine- und Agarzüchtungsverfahren oder die Peptonanreicherungsmethode ermöglicht den Nachweis. In Schnitten der Darmschleimhaut gelingt es in diesem Stadium des Prozesses meist nicht mehr, die Kommabacillen aufzufinden.

Aetiologische Bedeutung der Kochschen Kommabacillen.

Es ist bei Benutzung geeigneter Züchtungsmethoden stets gelungen, die in Schnitten der Darmschleimhaut bei typischen Fällen von Cholera asiatica gefundenen Kommabacillen auch im Darminhalte

oder in den Entleerungen Cholerakranker aufzufinden. Dieser Nachweis ist vieltausendfach seit 1883 in allen Ländern der Erde bei vielen Choleraepidemien erbracht worden, während Tausende von Kontrolluntersuchungen das Vorhandensein des ersten Choleravibrio bei gesunden Menschen, welche mit dem Cholerainfektionsstoff nicht in Berührung gekommen sein konnten, oder bei kranken Menschen, die an anderen Darmstörungen oder klinisch ähnlich verlaufenden Prozessen, z. B. Cholera nostras leiden, nicht ergeben haben. Aus diesem Grunde müssen die Kochschen Kommabacillen als die alleinige Ursache der Cholera indica angesehen werden. Die Beobachtungen, daß auch scheinbar gesunde Menschen aus der Umgebung Cholerakranker den Infektionsstoff beherbergen und weiter verbreiten können, sprechen nicht gegen eine ursächliche Bedeutung des Kochschen Vibrio. Denn wir wissen schon seit langer Zeit, daß es Menschen gibt, welche nach Aufnahme derselben Infektionsstoffe, an denen andere Menschen schwer erkranken und sterben, ganz leicht erkranken. Durch die bakteriologische Untersuchung sind derartige leichte und leichteste Cholerafälle als zur echten Cholera gehörig aufgeklärt worden. Die Menschen, welche gar nicht für den Infektionsstoff disponiert sind, erkranken nach Aufnahme desselben in den Magen-Darmkanal überhaupt nicht, sondern beherbergen die Vibrionen als Saprophyten für einige Zeit im Darme. Wir finden also bei der Cholera die gleichen Verhältnisse, wie bei fast allen Infektionsstoffen: für letzteren hochempfängliche, wenig empfängliche, unempfängliche Individuen. Die neueren Immunitätsforschungen, Tierversuche und die spezifischen Schutzimpfungen haben ferner noch ganz unzweifelhafte Beweismittel für die ätiologische Bedeutung der Kochschen Kommabacillen gegeben.

Morphologie und Biologie der Choleravibrionen.

Nimmt man ein Tröpfchen einer Bouillonkultur der Choleravibrionen und betrachtet dasselbe im hohlgeschliffenen Objektträger, an einem Deckgläschen hängend, mit der Oelimmersion, so sieht man, daß die Vibrionen lebhaft beweglich sind. Sie schießen durch das Gesichtsfeld mit solcher Schnelligkeit, daß Koch dieses mikroskopische Bild mit dem Anblick eines Mückenschwarmes verglichen hat. Die Bewegungsfähigkeit verdanken die Vibrionen, wie zuerst R. Koch, Gaffky und Löffler feststellten, einer endständigen Geißel, welche mittels der Geißelfärbungsverfahren von Löffler[111] oder von van Ermengem mit Hilfe des sehr brauchbaren Verfahrens von Zettnow (siehe die genaue Vorschrift für dasselbe bei Kolle, Klin. Jahrb. 1903, Bd. XI) leicht dargestellt werden kann (siehe Fig. 6 u. 7). Es ist später mehrfach die Behauptung aufgestellt worden, die Choleravibrionen hätten mehrere Geißeln, so z. B. von Bunge[23], Gruber[71], Kamen[92a], Nicolle & Morax[124] u. a. Die Autoren haben zu einer Zeit ihre Untersuchungen angestellt, als man noch keine absolut sicheren Erkennungsmittel für die Choleravibrionen besaß, wie wir sie in den spezifischen Cholera-Agglutininen und Cholera-Bakteriolysinen jetzt kennen gelernt haben. Untersuchungen, welche Gotschlich & Kolle[193] an mehr als 60 Stämmen echter, d. h. mittelst der Immunitätsreaktionen identifizierter Cholerakulturen angestellt haben, die aus Choleradejekten der ägyptischen Cho-

leraepidemie des Jahres 1902 isoliert waren, sind zur Beurteilung dieser Frage ausschlaggebend geworden. Die von Zettnow nach seiner Methode vorgenommene Geißelfärbung ergab stets nur eine endständige Geißel. Dagegen wiesen von den durch die Immunitätsreaktionen und anderweitige Untersuchungen als von den Choleravibrionen artverschieden erkannten Vibrionenkulturen (mehr als 20 Stämme sogen. choleraähnlicher Vibrionen), die mittelst der Peptonmethode von Gotschlich aus menschlichen Dejekten zur gleichen Zeit in Aegypten isoliert waren, einige 2—4—6 endständige Geißeln auf. Diese an einem großen Material gewonnenen Feststellungen stimmen auch mit den mehr oder weniger zahlreichen Beobachtungen von R. Pfeiffer[136,139], Dunbar[33] u. a. überein. Vibrionenkulturen, deren Individuen mit mehr als einer Geißel versehen sind, können deshalb nicht als echte Cholerakulturen anerkannt werden.

Im gefärbten Präparate erscheinen die Choleravibrionen als kurze, leicht gekrümmte Stäbchen von durchschnittlich 1,5 μ Länge. Die Dicke ist ungefähr ein Viertel des Längendurchmessers. Nicht alle Exemplare einer Reinkultur zeigen in dem mikroskopischen Präparat diese typische Form. Man sieht häufig Kommabacillen, welche aneinander hängen und so die Form eines Halbkreises bilden können. Bei anderen Individuen ist der Zusammenhang ein solcher, daß S-förmig gekrümmte Figuren entstehen, und in älteren Kulturen kommt es sehr häufig zur Bildung von langen Fäden, welche eine Schraube darstellen (s. Fig. 3). Diese längeren Fäden wiegen in älteren Kulturen, d. h. in solchen, welche länger als drei Tage gewachsen sind, vor. Die Windungen der Schraube können sich ganz verstreichen, so daß es den Eindruck macht, als ob sich neben den einzeln liegenden Kommabacillen gerade Fäden in einer solchen Kultur befinden. Auch bei Zusatz von entwicklungshemmenden Substanzen, von Antiseptica usw., in ganz schwacher Konzentration zu den Nährböden beobachtet man, wie die Vibrionen sich mit Vorliebe in Schraubenwindungen aneinanderlegen. Die Kommaform, welche wir im gefärbten Deckglaspräparat beobachten, ist natürlich nur der optische Ausdruck einer Krümmungsform des Vibrio, der in Wirklichkeit einen Teil einer echten Schraubenwindung darstellt. In der Tat sieht man häufig auch in gefärbten Präparaten diese Umkehr der Windungen zutage treten, und es entstehen dann die S-Formen der Kommabacillen. Während in jungen Kulturen, die nicht länger als höchstens 24 Stunden bei 22—37° C gewachsen sind, die Mehrzahl aller Vibrionen lebhafte Beweglichkeit im hängenden Tropfen und typische Formen, wie sie eben geschildert wurden, im gefärbten Präparate erkennen läßt, treten nach mehrtägiger Aufbewahrung, namentlich bei höheren Temperaturen, in den Kulturen Involutionserscheinungen an den Komma-

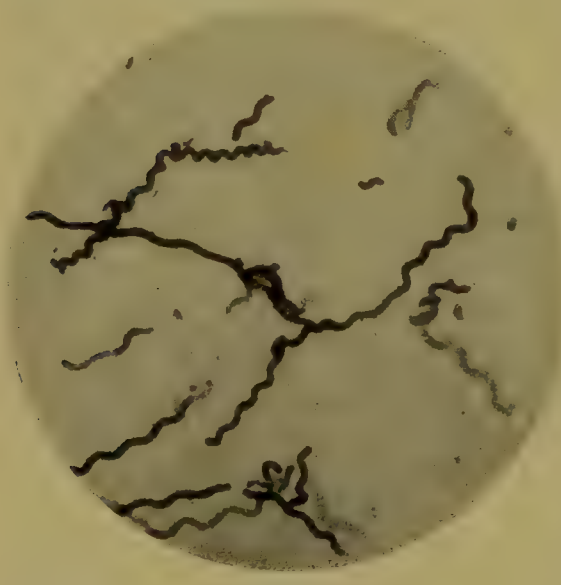


Fig. 3. Involutionsformen des Choleravibrio in alten Bouillonkulturen.

bacillen auf. Die einzelnen Exemplare strecken sich teils so, daß die Krümmung fast verloren geht, und werden dabei dicker. Sie lagern sich zu Fäden zusammen oder quellen und nehmen Kugelgestalt an. Andere Exemplare weisen helle Lücken im Innern auf. Es entstehen auf diese Weise Bilder, welche kaum noch eine Aehnlichkeit der einzelnen Bacillen im mikroskopischen Präparate mit

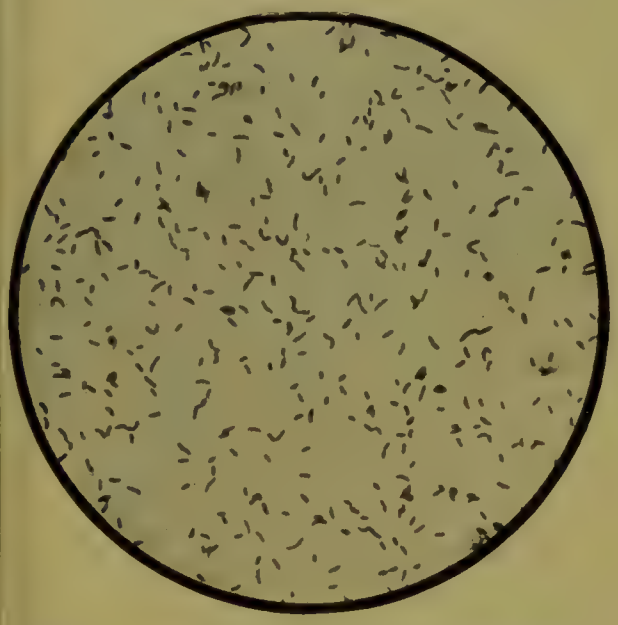


Fig. 4. Choleravibrionen, kurze Formen.

Fig. 5. Choleravibrionen, lange Formen.

Fig. 6. Choleravibrionen von ovoider Gestalt mit kurzen Geißeln.

Fig. 7. Choleravibrionen von länglicher Form mit langen Geißeln.

(Nach Photogrammen von Zettnow
in Kolle, Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose, Klin. Jahrbuch XI, 3.)

den ausgesäeten Kommabacillen erkennen lassen. Beim Zerfall solcher Fäden und Spirillen kann es zu Bildern kommen, welche durch die Spindel- und Bläschenform tatsächlich einige Aehnlichkeit mit Sporen besitzen. Um so mehr, als die Färbbarkeit dieser Gebilde eine viel geringere als bei jungen lebenskräftigen Exemplaren ist. Dieselben färben sich nicht mehr in toto, sondern

erscheinen wie blasse Schatten mit dunklen Körnchen und helleren Partien.

Schon in Indien hatte R. Koch durch Versuche nachgewiesen, daß eine Sporenbildung bei den Kommabacillen höchstwahrscheinlich nicht vorkommt, weil der Choleraansteckungsstoff, die Dejekte eben-

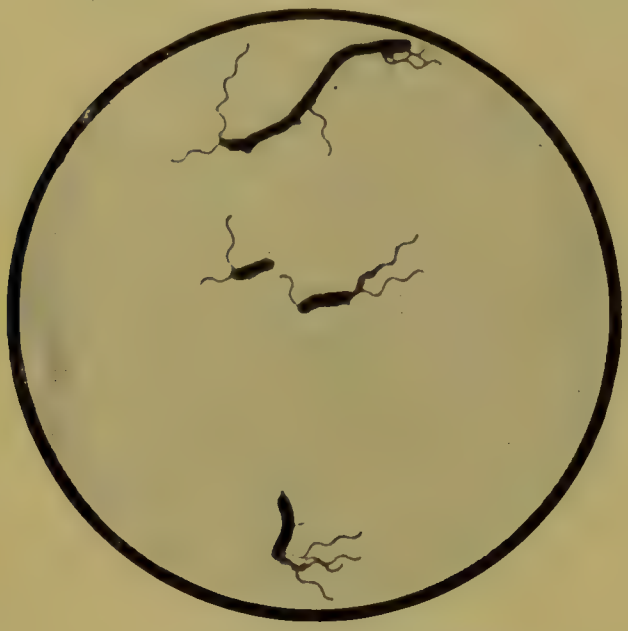


Fig. 8. Massauah-Vibrio.

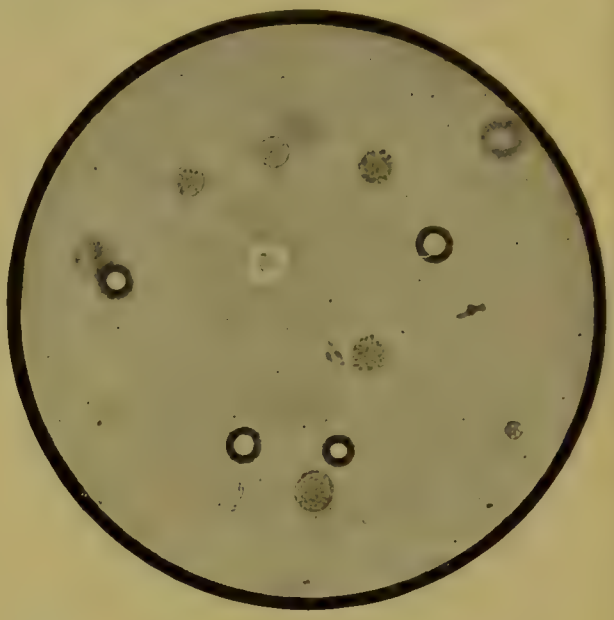


Fig. 9. Choleragelatinekultur 24 Std. (50 : 1).

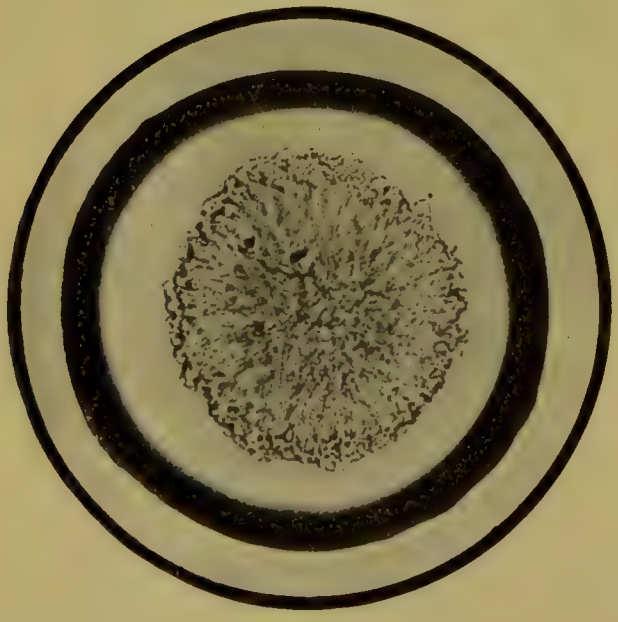


Fig. 10.

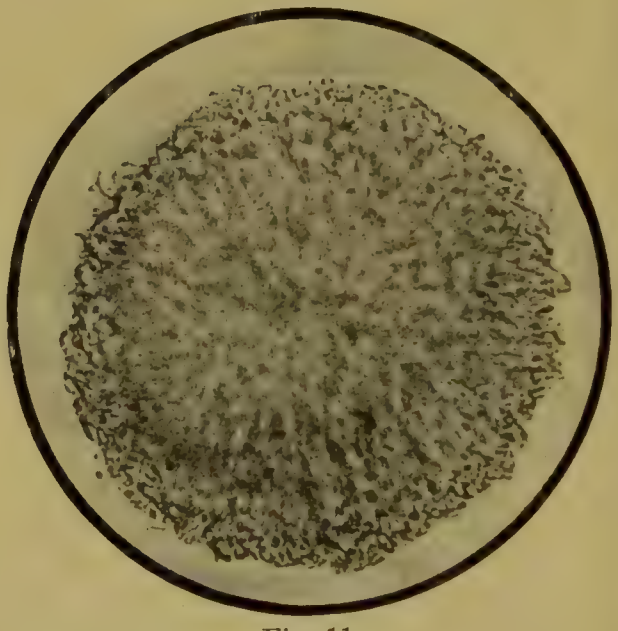


Fig. 11.

Fig. 10 und 11. Choleragelatinekulturen 72 Std., Typus dunkel (125 : 1). (Nach Photogrammen von Zettnow in Kolle, l. c.)

so wie die Reinkulturen der Cholerabakterien sehr wenig widerstandsfähig gegen Austrocknung und Erhitzung und Desinfektionsmittel sind.

Trotzdem haben die eben beschriebenen Absterbeformen der Cholerabakterien, welche durch Kitasato[98] und van Ermengem in einwandsfreier Weise als sterile Involutionsformen nachgewiesen worden

sind, verschiedene Beobachter veranlaßt, diese schwer färbbaren Gebilde als Fruktifikationsvorgänge der Choleraerreger zu bezeichnen. Eine derartige Deutung haben Carillon[94], Ceci, Ferran[53] u. a. den Involutionsformen gegeben. Auch die von Hueppe beschriebene Dauerform der Kommabacillen dürfte nichts anderes darstellen als eine Absterbeform der Choleravibrionen. Hueppe beschreibt, daß bei Erschöpfung des Nährbodens sich lange Fäden bilden, in deren Verlaufe an einer Stelle die Bildung von 1 oder 2 Kügelchen eintritt, welche den Durchmesser des Fadens etwas übertreffen und stärker lichtbrechend sein sollen. Im Laufe der Zeit sollen sich diese Kügelchen vermehren und oft direkte Häufchen bilden, welche eine gewisse Aehnlichkeit mit einer Zoogloeamasse haben. Nach Hueppes[77] Beobachtungen entstehen aus diesen unbeweglichen Kügelchen bei Uebertragung auf frische Nährböden wieder Kommabacillen, indem zunächst die Kügelchen ihr Brechungsvermögen verlieren, sich zu kurzen Stäbchen strecken und dann nach Annahme der Kommaform sich als Kommabacillus weiter teilen und vermehren.

Da derartige Gebilde in allen älteren Cholerakulturen mit Leichtigkeit nachzuweisen sind und trotzdem diese Kulturen, selbst wenn sie reich an solchen von Hueppe als Arthrosporen bezeichneten Gebilden sind, weder der Austrocknung noch den Desinfektionsmitteln oder der Erhitzung gegenüber sich im mindesten widerstandsfähiger erweisen als Cholerakulturen, in welchen solche Gebilde nicht zu finden sind, so sind diese Hueppeschen Arthrosporen mit Bestimmtheit als identisch mit den sterilen Involutionsformen, wie Kitasato nachwies, zu betrachten.

Bei Kulturen, welche viele Jahre hindurch ohne Einschaltung von Tierpassagen nur durch Fortzüchtung von Agarröhrchen zu Agarröhrchen im Laboratorium aufbewahrt sind, geht die typische Krümmung der Choleravibrionen meistens verloren. Derartige Kulturen enthalten dann nicht mehr gekrümmte Kommata, sondern oft ganz gerade Stäbchen, welche trotzdem durch ihr biologisches Verhalten und durch absolut sichere Identifizierungsverfahren, wie z. B. die Immunitätsreaktionen, als echte Cholerakulturen erkannt werden können. Durch Tierpassagen läßt sich häufig die typische Kommaform bei solchen Kulturen einigermaßen wieder herstellen. Die Kenntnis dieses Verhaltens älterer Cholerakulturen ist indessen wichtig. Nach Kolle, dessen Angaben durch Baerthlein[221] bestätigt sind, sind auch in frisch aus Cholerafaeces isolierten Agar-Cholerakolonien oft erhebliche Unterschiede in der Größe, Form und Krümmung der Vibrionen nachweisbar. Auf den Zusammenhang dieser morphologischen Differenzen mit der der Kolonien wird weiter unten noch eingegangen.

Ueberhaupt weisen die einzelnen Individuen verschiedener Cholerakulturstämme konstant nicht unerhebliche Differenzen in ihrer Größe auf (Kolle[192]). Es gibt Stämme mit ganz langen, schlanken Individuen, die nur geringe Krümmung zeigen und deshalb große Aehnlichkeit mit geraden Bacillen besitzen können (siehe Fig. 4—6). Andere Stämme bestehen aus kurzen, stark gebogenen Exemplaren, ja es kommen gar nicht so selten Cholerakulturen vor, deren Einzelindividuen so kurz und wenig gekrümmt sind, daß sie von Kokken oder ganz kurzen ovoiden Stäbchen nicht oder kaum zu unterscheiden sind. Die rein morphologischen Kennzeichen der einzelnen Individuen

sind bei Cholerakulturen zu einer Arterkennung, geschweige denn zu einer Differenzierung einander nahestehender Vibrionenarten nicht zu verwerten.

Die Choleravibrionen färben sich außerordentlich gut und leicht mit den meisten basischen Anilinfarben. Bei Anwendung der Geißelfärbungsmethoden erscheinen die Vibrionen viel dicker, als bei Verwendung der gewöhnlichen Färbeverfahren. Es hängt dies damit zusammen, daß die Hüllen der Bakterien infolge der Beizung auch gefärbt werden. Als eine vorzügliche Färbeflüssigkeit ist die im Verhältnis 1:10 mit Wasser verdünnte Karbolfuchsinlösung zu empfehlen. Nach Gram sind die Choleravibrionen nicht färbbar. Bei Färbung mit Methylenblau, Entfärbung mit salzsaurem Alkohol und Gegenfärbung mit schwachem Pyronin sind deutliche dunkle Granulationen in bläulichroten Körpern zu erkennen (Schauffler[194]). Die Färbung in Schnitten gelingt am besten mit Hilfe des alkalischen Methylenblaus und nachheriger Differenzierung in leicht mit Essigsäure angesäuertem Alkohol. Aber auch die Pfeiffersche Universalfärbungsmethode für Schnitte (s. Methoden) gibt oft recht gute Bilder (s. Fig. 3, Tafel I). Immerhin ist die Färbung von Kommabacillen in Schnitten nicht leicht, und es wäre die Kenntnis eines guten Doppelfärbungsverfahrens, welches die leichte Erkennung der Stäbchen im Gewebe ermöglicht, sicher ein Fortschritt. Im Gewebe verlieren die Kommabacillen besonders leicht ihre typische Krümmung und Form. Sie erhalten oft, namentlich wegen der auftretenden Spindelformen, eine gewisse Aehnlichkeit mit den Rotzbacillen, mit denen sie, wie R. Koch schon in Aegypten beobachtete, in den Schnitten von menschlichen Choleradärmen morphologisch direkt verglichen werden können.

Die Kultur der Kommabacillen auf den gebräuchlichen Nährmedien gelingt sehr leicht. Voraussetzung ist dabei, wie bereits bemerkt wurde, eine starke alkalische Reaktion der Substrate. Am charakteristischsten ist ihr Wachstum in Gelatineplatten; sie bilden in denselben bei einer Temperatur von 22° C schon nach 24 Stunden mit dem bloßen Auge eben sichtbare kleinste helle Pünktchen. Bei Anwendung der schwachen Vergrößerung sieht man, wie diese kleinsten Kolonien der Cholerabakterien ein eigenartiges granuliertes Verhalten der Oberfläche zeigen, so daß die hellglänzenden Kolonien wie mit kleinen Glasstückchen bestreut erscheinen (R. Koch) (Fig. 14, 16 u. Tafel II). Die Kolonien sind völlig ungefärbt und unterscheiden sich von anderen Kolonien, namentlich den Bacterium-coli-Kolonien, die bei Züchtung aus dem Darm in erster Linie in Frage kommen, durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen (R. Koch, Gaffky). Je älter die Kolonien werden, desto unregelmäßiger wird ihr Rand. Die Färbung wird leicht gelblich unter Zunahme des Lichtbrechungsvermögens. Nach einiger Zeit, nach spätestens 48 Stunden, ist auch ohne Mikroskop die Verflüssigung der Gelatine, welche durch das Wachstum der Vibrionen hervorgerufen wird, zu erkennen. Man sieht mit bloßem Auge, wie die Kolonien in der Gelatine einzusinken scheinen. Bei den am weitesten entwickelten Kolonien macht es den Eindruck, als ob sie, namentlich die oberflächlich liegenden, auf dem Grunde eines kleinen Trichters der verflüssigten Gelatine lägen. Bei einem Teil der Kolonien tritt nach 24 Stunden eine Differenzierung des zentralen Teiles von dem Rande ein (s. Fig. 13). Die zentrale Partie erscheint leicht gelblich gefärbt und löst sich häufig in Bröckchen auf, während der Randteil der Kolonie

hellglänzender bleibt und eine scharfe Kontur annimmt. Lange im Laboratorium fortgezüchtete Kulturen zeigen auch in bezug auf das Wachstum in der Gelatine ein atypisches Verhalten. Sie verlieren die Fähigkeit, die Gelatine zu verflüssigen, häufig fast ganz, sehen bräunlich gefärbt aus, bilden Schlingen und auch die übrigen Merkmale können so verwischt sein, daß selbst der Geübteste nicht imstande sein würde, aus der Gelatineplatte die Choleravibrionen zu erkennen, wie dies bei frisch aus den Choleradejekten oder Choleraleichen ge-

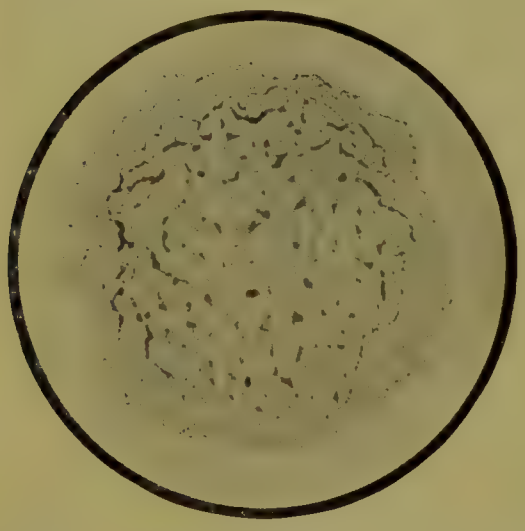


Fig. 12. Choleragelatinekultur (Typus hell) 48 Std. (125 : 1).

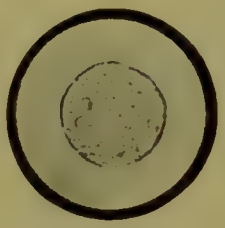


Fig. 13. Choleragelatinekultur (Typus hell) 22 Std. (125 : 1).

Fig. 14. Choleragelatinekultur (Typus trübe) 48 Std. (125 : 1).

Fig. 15. Choleragelatinekultur 48 Std. (125 : 1).

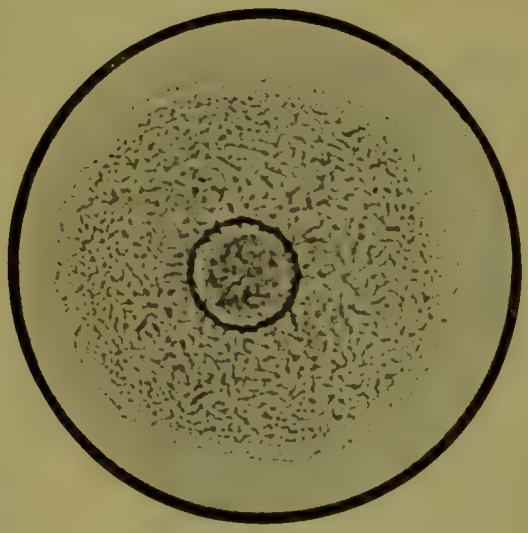


Fig. 16. Massauah-Kultur, 4—5 Tage alt (Gelatine).

(Nach Photogrammen von Zettnow in Kolle l. c.)

züchteten Vibrionen der Fall ist. Aber auch an den frischen, aus dem cholerakranken Menschen oder aus Choleraleichen gezüchteten Kulturen treten häufig schon nach wenigen Uebertragungen auf den Nährböden starke Differenzierungen der Kolonien in zwei Typen, einen „hellen“ und einen „trüben“ (siehe Fig. 13, 14 u. 18 sowie Tafel II u. III) auf, nämlich erstens stark lichtbrechende, die als Typus der ganz frisch in erster Generation aus Cholerafällen gezüchteten gelten können, und zweitens mehr bräunliche Kolonien, welche den in alten Laboratoriumskulturen überwiegend oder allein vorkommenden Typen entsprechen (Kolle & Gotschlich[193]). Es gibt

Cholerastämme, bei welchen der erste Typus überwiegt; aber in manchen Stämmen, namentlich mit zunehmendem Alter der Fortzüchtung, überwiegt der zweite Typus, der selbst vom geübten Bakteriologen oft nicht für choleraähnlich erklärt werden kann. Die Gelatineplatte allein ist, zumal viele choleraähnliche Vibrionen auf derselben genau so wie die echten Cholerakulturen wachsen, als ein sicheres Differenzierungsmittel zu diagnostischen Zwecken nicht mehr anzusehen.

Auf zu stark alkalisierten Nährböden und auf der Alkalialbuminatgelatine (Deycke[329]) wachsen die Choleravibrionen wie alle Vibrionen sehr charakteristisch. Es werden an den Rändern der Kolonien Schlingen sichtbar, die Kolonien erscheinen wie aus Fäden zusammengesetzt, die sie am Rande auffasern. Das Alkalialbuminat ist von E. Merck-Darmstadt zu beziehen. 2—3 g dieses Pulvers verarbeitet man mit 1 g Pepton, 1 g NaCl, 10—15 g Gelatine und 100 g Aqua comm. zu Nährgelatine, neutralisiert mit NaCl, alkalisiert mit $^2/_3$ Proz. kristall. Soda. Wie Dönitz[35, 36] u. a. nachwiesen, ist die Alkalialbuminatgelatine zur Diagnostik unbrauchbar, sie bietet keine Vorteile vor gewöhnlicher Gelatine.

Es ist durch die neueren Forschungen über Mutations- und Variationserscheinungen, wie sie namentlich bei Bact. coli von Burk[297], Massini[296], M. Neisser[295], Kowalenko[294], R. Müller[308] u. a. studiert worden sind, auch der Weg gewiesen, um in die eben beschriebenen bei Choleravibrionen beobachteten morphologischen und biologischen Unterschiede näher einzudringen. Denn auch bei den Vibrionen scheint die Mutation und Variation eine weit größere Rolle zu spielen, als man bisher annahm. Das geht namentlich aus den oben mitgeteilten Beobachtungen, sowie aus den bezüglich der Hämolysinbildung, des Verhaltens auf Agarplatten und der Pathogenität für den Menschen noch zu machenden Mitteilungen hervor.

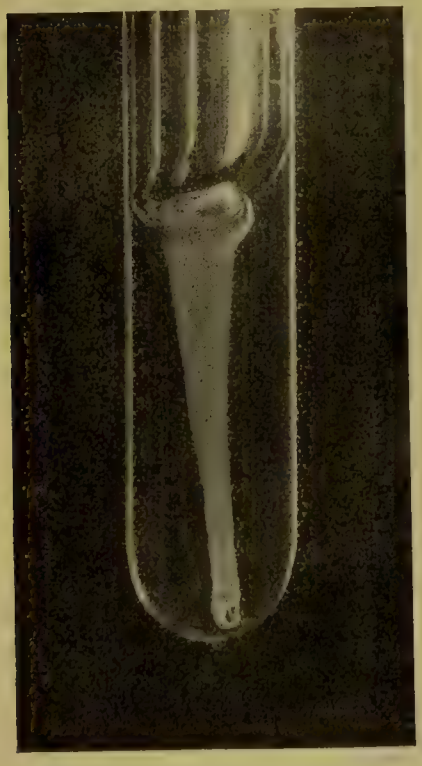


Fig. 17.
Vibrionenstichkultur in Gelatine.

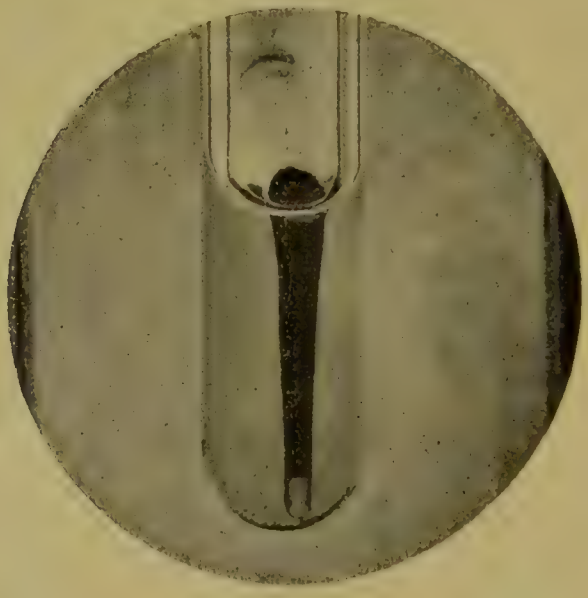


Fig. 18.
Cholerastichkultur in Gelatine.

Legt man Stichkulturen in Gelatine an, so zeigt sich längs des Impfstiches ein Wachstum, welches von oben nach unten allmählich

abnimmt, die Kultur erscheint längs des Impfstiches wie ein weißlicher Faden; die Verflüssigung beginnt an der Oberfläche und setzt sich trichterförmig nach unten fort. An dem größten Umfange des Trichters, der nach der Oberfläche zu gelegen ist, bildet sich durch die Verdunstung des Wassers eine von Gelatine umschlossene Luftblase. Früher wurde der Impfstich in Gelatine als ein sehr charakteristisches Differenzierungsmittel des Choleravibrio von ähnlichen Bakterien betrachtet. Abgesehen davon aber, daß in Abhängigkeit von der Menge des Impfmaterials und der Zusammensetzung der Gelatine sich erhebliche Abweichungen von dem beschriebenen Bilde zeigen, weisen auch andere Vibrionen, welche mit den Choleravibrionen nichts zu tun haben, dasselbe Verhalten auf (siehe Fig. 17 u. 18). Außerdem besitzen wir jetzt andere Mittel zur Erkennung der Choleravibrionen. Bei älteren Stichkulturen kann die Verflüssigung soweit gehen, daß die ganze Masse der Gelatine durch das von den Vibrionen gelieferte peptonisierende Ferment in flüssigen Zustand gebracht wird.

Auf Agar-Agar zeigen die Cholerakolonien ein recht charakteristisches Verhalten, welches dem Geübten die Möglichkeit gibt, sie namentlich von den in erster Linie bei der Ausführung der Choleradiagnose in Betracht kommenden Kolonien des Bacterium coli und ähnlichen Darmbakterien, wie Bac. faecalis alcaligenes etc. zu differenzieren. Während die Bacterium-coli-Kolonien weißliche, undurchsichtige Kolonien bilden, zeigen die 18—24-stündigen Cholerakolonien sich als blasse Scheiben, welche bei durchfallendem Licht ein eigenartig opaleszierendes Iridisieren zeigen. Diese Eigentümlichkeit besitzen auf der Agarplatte vorwiegend nur Vibrionenkolonien. Bei schwacher Vergrößerung treten außer einer ganz geringen Chagrinierung keine spezifischen Eigentümlichkeiten in der Struktur der Vibrionenkolonien zutage. Kolle und nach ihm Baerthlein[221] fanden, daß Cholerastämme auf der Agarplatte in der Kolonienbildung Unterschiede zeigen, daß dort neben hellen durchsichtigen auch coliartige, gelbweiße Kolonien wachsen (siehe Fig. 1 u. 2, Tafel IV). Es liegen hier also die Verhältnisse ähnlich, wie sie zuerst von Kolle für die Gelatinekolonien der Choleravibrionen festgestellt sind, nur daß auf Agar die Unterschiede zwischen den verschiedenen Typen der Cholerakolonien viel geringer sind, als in Gelatineplatten. Die hellen Kolonien sind nach Baerthlein vorwiegend zusammengesetzt aus schlanken, zarten, deutlich gekrümmten Vibrionen; während die Kolonien mit einem mehr gelblichen Ton mehr kurze plumpe, bipolar sich färbende Vibrionen aufweisen, oder aber lange, gut gekrümmte Bacillen mit sedimentierter Färbung. Impft man solche isolierte Stämme regelmäßig weiter, so wachsen entweder nur helle oder nur gelbe Kolonien. Werden aber solche Passagestämme längere Zeit nicht weitergeimpft, so wachsen wieder beide Kolonien (helle und gelbe) nebeneinander, so daß es sich also hier augenscheinlich um einen Mutationsvorgang handelt. Bei frisch aus dem Stuhl isolierten Cholerastämmen treten solche mutationsartigen Wachstumsveränderungen leichter auf als bei alten Laboratoriumskulturen. Baerthlein führt dieses darauf zurück, daß frisch gezüchtete Stämme gegen Aenderungen des Nährmediums empfindlicher sind als alte Laboratoriumsstämme. Die aus dem Darminhalt ausgestrichenen Platten sollen nach Baerthlein[221] zuweilen überwiegend gelbweiße Kolonien, die Coli vortäuschen können, bilden.

Auf Kartoffeln bilden die Vibrionen, wenn sie bei höheren Temperaturen wachsen, einen graubraunen fadenziehenden Ueberzug. In sterilisierter Milch findet eine ziemlich lebhafte Entwickelung der Cholerabakterien statt, ohne daß die Milch äußerlich verändert wird. Auf Blutserum wachsen die Choleravibrionen ziemlich üppig und bringen dabei infolge Bildung eines peptonierenden Fermentes das Blutserum zur Verflüssigung. In Bouillon gedeihen die Cholerabakterien außerordentlich üppig. Die Bouillon wird dabei getrübt, und auf der Oberfläche kommt es nach 24 Stunden zur Bildung eines zarten transparenten Häutchens, das im Verlaufe einiger Tage dicker und dicker wird und leicht zu Boden sinkt. In Traubenzuckerbouillon bildet der Choleravibrio, wie Kuprianow[106] und Gosio[57] zeigten, eine linksdrehende Milchsäure. Ganz außerordentliche Vermehrungsfähigkeit besitzen die Vibrionen in einer 1-proz. Peptonlösung, welche mit $^1/_2$ Proz. Kochsalz versetzt und gut alkalisch ist. Die Vibrionen zeigen dabei das eigentümliche Verhalten, daß sie sich schon nach ganz kurzer Zeit des Wachstums in großer Menge an der Oberfläche der Flüssigkeit ansammeln. Schon 6 Stunden nach Aussaat selbst ganz vereinzelter Choleravibrionen in ein solches Röhrchen findet man auf der Oberfläche oft schon eine Reinkultur der typischen Kommabacillen vor. Diese Eigenschaft der Choleravibrionen, so außerordentlich rasch in Peptonlösung zu wachsen und sich infolge ihres lebhaften Sauerstoffbedürfnisses auf der Oberfläche anzusammeln, ist zu Anreicherungsverfahren benutzt worden, deren Prinzip von Schottelius[164], Heim[89] und Dunham[34] angegeben und wissenschaftlich begründet, dann von R. Koch und Dunbar weiter ausgearbeitet und den Zwecken der praktischen Choleradiagnose in Form des Pepton-Anreicherungsverfahrens dienstbar gemacht worden ist.

Für den Nachweis der Choleravibrionen wurde neuerdings von Ottolenghi[202] eine Anreicherungsmethode mit Galle vorgeschlagen. Die Vorschrift für die Benutzung des Nährbodens und die Anwendung des Verfahrens etc. lautet:

> Filtrierte frische Ochsengalle wird mit 3 Proz. einer 10-proz. Natriumcarbonicum-Lösung und 0,1-proz. Kalium nitricum versetzt, in Röhrchen zu 5 ccm verteilt, und hierauf im strömenden Dampf durch 15—20 Minuten sterilisiert. Die Verwendung der Galle ist die gleiche wie die des Peptonwassers; und zwar werden 3 Galleröhrchen mit einer Oese bzw. mit 2 Oesen, bzw. mit 0,1 ccm verdächtigen Materials beschickt. Nachgeprüft wurde die Behauptung über Brauchbarkeit dieses Nährmediums von Weisskopf[262] und Bocchia[253] und günstig beurteilt. Ottolenghi[202] schlug dann vor, Versuche mit einer Mischung von Galle, Gelatine und Natriumkarbonat oder von Galle, Agar und Natriumkarbonat zu machen. Nachprüfungen, die von Bocchia nach dieser Richtung hin gemacht wurden, ergaben kein befriedigendes Resultat. In der Gallengelatine wird die Isolierung der Vibrionen durch die verflüssigende Wirkung der Choleravibrionen und anderer verflüssigenden Keime der Darmflora erschwert. Ferner bietet sowohl die Gallengelatine wie der Gallenagar keine besonderen Vorteile vor gewöhnlichem Agar bzw. Gelatine dar.

Das Galle-Anreicherungsverfahren bedarf, ehe es dem Peptonverfahren für praktische Zwecke an die Seite gestellt werden kann, noch weiterer Prüfung. Das gleiche gilt für den neuen von Kraus und seinen Mitarbeitern[386] zur Anreicherung von Choleravibrionen vorgeschlagenen elektiven flüssigen Nährboden, der als Blutalkalibouillon (6—7 ccm lackmusneutrale Bouillon, 2 ccm Blutalkali nach Dieudonné, 3 Stunden bei 50° im Wasserbad und 24 Stunden bei 37°) dem Dieudonnéschen Blutalkaliagar (s. u.) nachgebildet ist.

Die Choleravibrionen sind obligate Aërobier. Man kann sich hier-

von leicht überzeugen, wenn man eine Gelatineplatte, wie R. Koch zuerst demonstrierte, mit Choleravibrionen beschickt und an einer Stelle mit einem Deckgläschen bedeckt. Schon die geringe Absperrung des Sauerstoffs, welche das Auflegen des Deckglases hervorruft, bedingt, daß die Choleravibrionen sich unter dem aufgelegten Deckglas im Laufe der nächsten Tage so gut wie gar nicht entwickeln, während außerhalb des Bezirks des Deckgläschens, da, wo der Sauerstoff hinzutreten kann, eine üppige Entwickelung von Kolonien stattfindet. Diese Beobachtung hat Hesse[88] weiter verfolgt und ferner durch mühsame gasanalytische Untersuchungen gezeigt, daß bei völligem Abschluß des Sauerstoffs auch nicht eine Spur von Wachstum stattfindet. Aber schon bei Zufuhr minimalster Mengen freien Sauerstoffs beginnt die Entwickelung der Vibrionen. Aus diesem Grunde ist auch das Wachstum von Cholerabakterien in Eiern, in welchen es zur Bildung von Schwefelwasserstoff kommt, ein sehr geringes. Zwar haben Scholl & Hueppe[78] behauptet, daß die Cholerabakterien beim Wachstum in frischen Eiern große Mengen von Schwefelwasserstoff freimachen, wodurch sich anaërobe Wachstumsverhältnisse herausbilden sollen. Die Autoren nehmen an, daß der im Ei gebildete, dann unter Ueberdruck vorhandene Schwefelwasserstoff die Diffusion von Luft durch die Schale völlig verhindert und daß demnach die Choleravibrionen, wenn es gelungen ist, Reinkulturen der Choleravibrionen in den Eiern zu erzielen, sich unter anaëroben Verhältnissen üppig weiter vermehren. Zenthöfer[191], Dönitz[35], Abel & Dräer[3] konnten indessen zeigen, daß diese Angaben von Hueppe & Scholl nicht zutreffend sind. Es stellte sich bei sorgfältigen Versuchen heraus, daß stets dann, wenn die Kultur der Choleravibrionen in den Hühnereiern absolut rein war, sich niemals erhebliche Mengen von Schwefelwasserstoff nachweisen ließen, selbst dann nicht, wenn die Entwickelung der Kultur eine sehr üppige im Hühnerei war. Man kann Reinkulturen der Choleravibrionen in Eiern gewinnen, ohne daß Schwefelwasserstoff durch Geruchssinn oder durch chemische Reagentien (Bleipapier usw.) darin auffindbar ist. Nur dann, wenn man durch das mikroskopische Präparat oder durch Kulturverfahren die Anwesenheit von anaëroben Bakterien feststellt, findet man auch Schwefelwasserstoff in dem Ei (Dönitz[35], Zenthöfer[191]).

Bei Zusatz von geringen Mengen konzentrierter chemisch reiner Schwefelsäure oder Salzsäure zu Bouillonkulturen oder Peptonkulturen der Cholerabakterien tritt, wie Poehl[144] und nach ihm Bujwid & Dunham[9, 10, 11] zeigten, eine violette, an Burgunderweinrot erinnernde Färbung auf. Diese Farbreaktion, welche als Cholerarotreaktion bezeichnet wird, spielte längere Zeit eine große Rolle als Differentialdiagnosticum der Cholerakulturen. Nach Untersuchungen von Brieger[24] ist die Cholerarotreaktion nichts weiter als die Nitrosoindolreaktion. Wie Salkowski[157] und Petri[132] zeigten, bilden nämlich die Choleravibrionen in Bouillon- oder Peptonkulturen außer erheblichen Mengen von Indol auch durch Reduktion Nitrite aus den in den Nährböden stets enthaltenen Nitraten. Wird nun zu den Kulturen eine starke Mineralsäure zugesetzt, so wird aus den Nitriten durch Verbindung des Natriums mit der stärkeren Schwefel- oder Salzsäure salpetrige Säure frei, und diese bildet mit dem Indol zusammen einen neuen Körper, das Cholerarot, welches Brieger rein darstellte. Während man früher der Cholerarotreaktion große Bedeutung als differential-diagnostisches Merkmal beilegte, hat jetzt

diese Reaktion zwar noch eine gewisse Bedeutung, aber nur in dem Sinne, daß ein negativer Ausfall der Reaktion dann, wenn in dem gleichen Pepton eine echte Cholerakultur die Rotreaktion gibt, beweist, daß die zu prüfende Kultur keine Cholerakultur ist. Andererseits gibt es eine große Anzahl von choleraähnlichen Vibrionen, welche ebenso wie die Cholerabakterien die Rotreaktion zeigen, die sog. Cholerarotbildner. Bei der Ausführung der Cholerarotreaktion ist es notwendig, eine ganze Anzahl von Kautelen zu beobachten, welche sehr eingehend von Bleisch[16] studiert worden sind. Es ist zu vermeiden, Bouillonkulturen zur Anstellung der Reaktion zu benutzen, weil der Gehalt an salpetersauren Salzen in ihnen zu schwer zu bestimmen und zu kontrollieren ist. Das Eintreten der Reaktion steht aber, wie Bleisch[16] zeigte, in engem Zusammenhange mit der Menge derartiger Salze in der Nährlösung. Günther[59] beobachtete auch auf festen Nährböden (Agarplatten) die Cholerarotreaktion. Am besten eignet sich zur Anstellung der Reaktion eine 1-proz. Lösung von Witteschem Pepton unter Hinzufügung von $^1/_2$ Proz. Kochsalz. Eine Messung der Menge des gebildeten Indols und der Nitrite mit Hilfe der Cholerarotreaktion ist auf kalorimetrischem Wege leicht möglich. Es wird dazu die von Tavel empfohlene Skala benutzt (siehe Kolle-Hetsch[336], Tafel Nr. 3, Fig. 2).

Die Nährböden müssen, wenn das Wachstum der Choleravibrionen auf ihnen ein üppiges und gutes sein soll, einen bestimmten Alkalitätsgrad haben. Namentlich zur Erzielung von virulenten und gut beweglichen Kulturen ist ein Alkalitätsoptimum unerläßlich. Am besten hat sich bei darauf gerichteten Untersuchungen ein Alkalizusatz, auf den Lackmusneutralpunkt bezogen, von 3 ccm von 10-proz. Natronlauge auf 100 ccm Agar oder Gelatine bewährt. Im allgemeinen läßt sich sagen, die Choleravibrionen sind empfindlicher gegen einen zu geringen Alkalitätsgrad, als gegen erhöhten Alkalizusatz. Auf Nährböden mit neutraler oder gar leicht saurer Reaktion findet ein Wachstum der Choleravibrionen nicht statt. Bei schwach alkalischer Reaktion ist das Wachstum sehr verlangsamt und das Verflüssigungsvermögen gegenüber der Gelatine und dem Blutserum vermindert. Wie Kitasato[98] zeigte, genügt bereits ein Säuregrad des Nährbodens von 0,07 Proz. Salzsäure, um jede Entwickelung der Choleravibrionen zu verhindern.

Als fester Elektivnährboden für Choleravibrionen ist neuerdings von Dieudonné[245] ein Blutalkaliagar empfohlen. Dieser Nährboden hält im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Agar die Entwickelung des Bacterium coli, des häufigsten Konkurrenten des Choleravibrio, zurück, gewährleistet dem Choleravibrio aber üppige Entwickelung.

Nach Dieudonné[245] bildet defibriniertes Rinderblut, mit Normalkalilauge zu gleichen Teilen gemischt, eine lackfarbene Blutalkalilösung, die im Dampftopf sterilisiert werden kann. Gibt man von dieser Lösung 30 Teile auf 70 Teile Nähragar, der auf den Lackmusneutralpunkt eingestellt ist, so wird ein für die Züchtung der Choleravibrionen optimaler Nährboden erhalten. Der Zusatz von 3 Teilen Blutalkalilösung zu 7 Teilen Agar hat sich am besten bewährt. Dieser Agar ist stark alkalisch, wenn auch ein Teil der zugesetzten KOH an das Eiweiß gebunden wird; er enthält nach Titration mit H_2SO_4 etwa 0,6 Proz. freies Alkali. Gewöhnlicher Agar mit 0,6 Proz. KOH stellt keinen guten Nährboden für Choleravibrionen dar.

Der Blutalkaliagar wird in Schalen ausgegossen, die einige Tage bei 37° C oder 5 Minuten auf 60° gestellt werden müssen. Die Platten dürfen frühestens nach 24 Stunden in Gebrauch genommen werden. Es entwickelt sich nämlich

aus der Blutlösung eine große Menge von Ammoniak, das auch den Choleravibrio in seinem Wachstum und seiner Virulenz schädigt (Neufeld & Woithe[242]). Nach Pilon[215] findet sich in dem Nährboden von Dieudonné nach der Herstellung noch ein Ueberschuß freier Kalilauge. Die Lauge zieht an der Oberfläche Kohlensäure aus der Luft an und wird in Karbonat umgesetzt. Dieser Vorgang findet an der Luft langsam statt und braucht etwa 24 Stunden, ehe er das Wachstum der Choleravibrionen gestattet.

Auf diesem Elektivnährboden zeigen die Choleravibrionen ein typisches Wachstum, nämlich große, kreisrunde, im durchfallenden Lichte glashelle, im auffallenden Lichte graue Kolonien mit glattem Rande.

Ein weiterer Vorteil des Dieudonnéschen Nährbodens besteht darin, daß man eine weit größere Menge Material zu Platten verarbeiten kann. Die etwa in dem Aussaatmaterial vorhandenen Choleravibrionen können also wachsen, ohne von anderen Bakterien überwuchert zu werden. Von verschiedenen Seiten wurde der neue Elektivnährboden einer Nachprüfung unterzogen und als brauchbar befunden (Huntemüller[244], Tuschinsky[251], Esch[263], Hachla & Glaser[265], Weisskopf[261], Hachla & Holobut[262], Sineff & Drosdowitsch[238], Neufeld & Woithe[237], Laubenheimer[242], Bocchia[232], Pergola[253]). Von letzterem Autor wurde der Nährboden mit ausgezeichnetem Erfolge bei den letzten Choleraepidemien in Apulien angewandt. Hachla & Holobut[238], sowie Sineff & Drosdowitsch[237] haben auch das Verhalten des Nährbodens gegenüber Typhus-, Paratyphus-, Coli- und Ruhrbacillen geprüft. Es wachsen choleraähnliche Vibrionen und die genannten Bakterien gar nicht oder nur sehr kümmerlich auf dem Blutalkaliagar.

Viele Modifikationen dieses Dieudonnéschen Nährbodens sind bereits von verschiedenen Forschern vorgenommen. Man suchte das Rinderblut durch das Blut anderer Tiere zu ersetzen. Hachla & Holobut[238] untersuchten nacheinander das Blut von Schwein, Pferd, Ziege, Kaninchen, Meerschweinchen, Gans. Dann haben die genannten Autoren mehr aus theoretischen als aus praktischen Gründen auch Nährböden angefertigt, in denen an Stelle des frischen Blutes getrocknetes, gewaschenes oder Hämoglobin Merck verwendet wurde (Esch[265]). Die Zubereitungsvorschrift für diesen von Weisskopf[262] gleichfalls empfohlenen Nährboden lautet:

5 g Hämoglobin werden in 15 ccm Normalnatronlauge und 15 ccm Aqu. dest. gelöst. Diese Lösung wird durch eine Stunde im strömenden Dampf sterilisiert und davon 15 ccm mit 85 ccm Neutralagar gründlich durchmischt, in Röhrchen verfüllt.

Die meisten Autoren geben indessen an, daß die so hergestellten Nährböden hinsichtlich der Verwendbarkeit und Herstellung zur elektiven Züchtung keinen besonderen Vorteil vor dem Originalnährböden Dieudonnés boten. Weitere Aenderungen des Dieudonnéschen Agars nahm Huntemüller[244] vor. Auf einem Agar, dem kein Blut zugesetzt war, der aber dieselbe Menge Kalilauge enthielt, ließ das Coli-Wachstum sich nicht zurückdrängen. Das Wachstum der Choleravibrionen war weniger üppig. So sind wohl die colihemmenden und die Vibrionenentwickelung fördernden Faktoren in dem zugesetzten Blute oder der Vereinigung von Blut und Alkali zu suchen. Setzt man dem Blut abgestufte Mengen KOH zu und füllt mit sterilem Wasser zur gleichen Menge auf, so kann man mit der Konzentration des Alkali bis auf 4 ccm Normal-KOH + $11H_2O$ bei 15 ccm Blut zurückgehen. Eine geringere Konzentration des Alkali ist nicht anwendbar, da das Blut alsdann beim Sterilisieren gerinnt. Auf einem Agar, dem statt

der Dieudonnéschen Blutalkalilösung neben der Normalkalilauge dieselbe Menge ungekochtes steriles Blut zugesetzt war, wuchs Cholera üppig, Typhus und Coli waren nach 20 Stunden bei 37° nicht gewaschen; erschienen aber nach 3mal 24 Stunden in kleinen zarten Kolonien.

Ausgehend von den Untersuchungen Deelemans[266], daß Choleravibrionen besonders in Agar, nur wenig mehr Lauge, aber viel mehr Soda vertragen können als andere Bakterien (Coli, Typhus), schloß Pilon, daß Kali- und Natronlauge als solche sich nicht eignen als Prinzip von Elektivnährböden für Choleravibrionen, Karbonate dagegen wohl. Pilon[215] hat daher eine weitere Modifikation des Dieudonnéschen Nährbodens vorgeschlagen.

Er verwendet statt der Normalkalilauge (Dieudonné) eine 12-proz. Lösung von kristallisiertem Natriumkarbonat. Defibriniertes Blut (Schweineblut) wird zu gleichen Teilen mit einer 12-proz. Lösung von kristallisiertem Natriumkarbonat gemischt. Zu 3 Teilen dieses nicht sterilisierten Gemisches fügt er 7 Teile neutralen 4-proz. Agars hinzu. Dieser modifizierte Nährboden erwies sich als gut und ist sofort gebrauchsfertig im Gegensatz zum Dieudonnéschen Elektivnährboden. Pilon hat auch mit Ziegen- und Kaninchenblut gute Resultate erzielt.

Pergola[268] hat folgende Modifikation des Dieudonnéschen Blutalkaliagars vorgenommen. Er hat das Nährsubstrat stets mit normaler Aetzkalilösung, defibriniertem Ochsenblut und 3 Proz. Agar hergestellt.

Nach Pergola hat sich dieser Nährboden gut bewährt. Neben diesem Nährboden benutzte Pergola als Anreicherungsnährböden:

1) Peptonwasser,
2) Peptonwassergelatine,
3) Blutalkaligelatine.

Zusammensetzung von 1:

1 l Aqua dest.
10,0 „ NaCl
10,0 g Pepton
0,2 „ NaKarbonat
0,1 „ Kaliumnitrat,

von 2: 10—15 Proz. Gelatine werden in Peptonwasser gelöst;

von 3: in Peptonwasser werden 10—15 Proz. Gelatine gelöst und gegen Lackmus neutralisiert. Zugemengt wird die alkalische Blutlösung im Verhältnis von 30:70.

Verfasser schlägt vor, Ausstriche von Material 1) auf dem Dieudonnéschen Agar, 2) auf den eben beschriebenen Hilfsnährböden vorzunehmen. Nach 12 Stunden kann man untersuchen.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich, wie sich zusammenfassend über den Dieudonnéschen Nährboden sagen läßt, daß trotz der vielen Modifikationsversuche des Dieudonnéschen Elektivnährbodens es bisher nicht gelungen ist, ein festes Nährmedium herzustellen, das dem Dieudonnéschen Nährboden überlegen wäre.

Die Entwickelung der Cholerabakterien erfolgt am üppigsten zwischen 30—40° C. Unter 16° C findet, wie Koch zeigte, kein mit dem bloßen Auge erkennbares Wachstum statt, aber selbst bis zu 8° C herab erfolgt noch eine sehr langsame Entwickelung, die mit dem Mikroskop nachzuweisen ist. Bei 22—25° C, Temperaturen, welche für das Gelatinewachstum hauptsächlich benutzt werden, beobachtet man schon eine lebhaftere Entwickelung der Kulturen. Wenngleich die niedrigen Temperaturen für die Entwickelung der Kulturen nicht geeignet sind, so um so mehr für die Konservierung, da die Virulenz der Kommabacillen sich bei Eisschranktemperaturen z. B. außerordentlich viel besser unter sonst gleichen Verhältnissen, d. h. ohne Einschaltung von Tierpassagen erhält als bei höheren Temperaturen. Niedrige Temperaturen, selbst bis zu —5° C herab,

können die Vibrionen gut aushalten, selbst mehrere Tage. Sie halten sich z. B. im Eis bis zu 4 Tagen lebend und infektionsfähig, wie Uffelmann[175] zeigte.

Von Wichtigkeit für die Auffassung über Verbreitung des Cholerakeimes außerhalb des Körpers sind die Versuche, wie sich die Cholerabakterien gegenüber Austrocknung, höheren Temperaturen und im Konkurrenzkampfe mit anderen Bakterien, namentlich von Saprophyten des Wassers, Bodens und in faulen Flüssigkeiten verhalten. Wie R. Koch schon in Indien bald nach der Entdeckung der Cholerabakterien zeigte, sind die Kommabacillen gegen Austrocknung außerordentlich empfindlich. Bringt man ein Tröpfchen einer Cholerabouillonkultur auf ein Deckgläschen und läßt es an der Luft langsam eintrocknen, so sind schon nach zwei Stunden sämtliche Vibrionen in dem eingetrockneten Material abgestorben. Denn wenn man ein solches Deckgläschen in ein Peptonröhrchen zum Zwecke der Anreicherung hineinwirft, so gelingt es trotzdem nicht, lebende Kommabacillen zur Entwickelung zu bringen. Bei raschem Eintrocknen oder bei Heranziehung der Wirkung des Sonnenlichtes gelingt es, die Kommabacillen noch rascher abzutöten. Das gleiche Verhalten wie die jungen Agarkulturen oder menschliche Choleradejekte, welche angetrocknet waren, zeigen auch alte Kulturen, welche reich an Involutionsformen sind. Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß eine Bildung von Dauersporen bei den Cholerabakterien nicht stattfindet. Der Nachweis der raschen Abtötung der Choleravibrionen durch das Antrocknen ist aber auch wichtig für die Anschauungen über das Zustandekommen der Cholerainfektion. Es kann ein Uebergehen der Cholerabakterien mit trockenem Staub in die Luft nicht stattfinden. Deshalb kann eine Infektion mit Cholerabakterien durch Einatmung von trockenem Staub nicht erfolgen, nur durch Verspritzen von Flüssigkeiten oder feuchten Objekten können Cholerabakterien mit den so entstandenen Tröpfchen in die Luftströmung gebracht und weiter getragen werden. Aber auch in solchen Fällen wird es zu einer Inhalationsinfektion nicht kommen können, weil die Cholerabakterien von der Lunge aus, wenn sie überhaupt eingeatmet werden sollten, keine infektiösen Eigenschaften entfalten.

Auch gegen Erwärmung sind die Cholerabakterien sehr wenig widerstandsfähig. Die Siedehitze zerstört die Vibrionen augenblicklich. Bei 80° C werden sie innerhalb fünf Minuten mit Sicherheit abgetötet, und schon einhalbstündiges Erwärmen auf 56° C genügt zur Zerstörung des Lebens der Choleravibrionen.

Nach Kitasato[98] werden an Seidenfäden haftende Choleravibrionen im Exsikkator in 2—4 Tagen abgetötet; im Gegensatz zu Kitasato steht die bisher nirgends bestätigte und unwahrscheinliche, auf fehlerhafter Versuchsanordnung beruhende Behauptung von Berckholtz, der noch von 6 Monate lang getrockneten Seidenfäden Kulturen erhielt.

Gegenüber der Einwirkung von Röntgenbestrahlung sind nach Rieder[248] die Choleravibrionen sehr empfindlich. Er stellte fest, daß Röntgenstrahlen die Vibrionen schon nach 20—30 Minuten im Wachstum hemmen und abtöten.

Die Choleravibrionen besitzen, wie Christian gezeigt hat, eine sehr große Resistenz gegen Kälte, sie können im Eise ihre Lebensfähigkeit erhalten.

Den meisten Desinfektionsmitteln setzen die Choleravibrionen ganz auffallend geringen Widerstand entgegen (R. Koch, Gaffky). So genügt eine 1-proz. Phenollösung, um in 5 Minuten, eine $^1/_2$-proz., um in 10 Minuten mit Sicherheit große Mengen der Choleravibrionen abzutöten. Bei Einsaat der Cholerakulturen in Sublimatlösung mit ganz minimalem Gehalt an Quecksilberchlorid (1:2—3000000) findet schon nach 5—10 Minuten eine Abtötung der Keime statt (Forster[56]). Säuren, namentlich Milchsäuren schädigen und töten die Choleraerreger in ganz schwachen Konzentrationen, Chloroformdämpfe wirken abtötend auf die Cholerabakterien ein. Salzsäure, Schwefelsäure in Verdünnung von 1:10000 führen innerhalb weniger Sekunden die Abtötung herbei. Gegen Chlor sind die Vibrionen recht empfindlich. So hat Harding[203] festgestellt, daß 1 Teil Chlor auf eine Million Teile Wasser genügte, um Choleravibrionen in 15 Minuten abzutöten, vorausgesetzt, daß nicht so viel organische Substanz in den Wässern enthalten ist. Bei Gegenwart von organischen Substanzen, in Fäulnisgemischen und in den Dejekten Cholerakranker hat sich der Kalk in Form der Kalkmilch (1 Teil Kalk auf 4 l Wasser) als ein kräftiges Choleradesinfektionsmittel bewährt. Wie E. Pfuhl[142] zeigte, tritt eine Abtötung der Choleravibrionen in den Dejekten, sobald dieselben infolge Kalkmilchzusätzen eine alkalische Reaktion angenommen haben, innerhalb einer Stunde ein, wenn für eine kräftige Durchmischung von Zeit zu Zeit gesorgt wird.

In destilliertem Wasser bleibt der Vibrio nicht lange, höchstens 24 Stunden, lebensfähig. In gewöhnlichem Wasser bleiben die Vibrionen längere Zeit (mehrere Tage in Gläsern), unter natürlichen Verhältnissen in Flüssen und Teichen bis zu mehreren Wochen lebensfähig. Wernicke[173] züchtete aus dem Schlamme eines Aquariums die Vibrionen noch nach Monaten heraus. Nur das Wasser des Ganges und des Jumna soll nach Hankin[83] infolge Gehalts an flüchtigen sauren Verbindungen eine stark bakterizide Kraft gegenüber Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen besitzen. Allerdings sind diese auffallenden Befunde seither nicht bestätigt worden. Nach Schirnoff[260] leben in sterilem Newawasser Choleravibrionen bei Zimmertemperatur ungefähr 29 Tage. Schütteln, Zentrifugieren des Wassers verkürzen die Lebensdauer der Vibrionen. Diffuses Licht bleibt ohne Einfluß auf die Lebensfähigkeit der Vibrionen.

Beim Zusammensein mit Fäulnisbakterien oder rasch wachsenden Saprophyten findet eine nennenswerte Entwickelung der Choleravibrionen unter den meisten in der Natur vorkommenden Bedingungen nicht statt, ja, meist stellen Fäulnis und Zersetzung Faktoren dar, welche die Cholerabakterien rasch der Vernichtung zuführen. So gehen z. B. nach R. Koch in der Berliner Kanaljauche die Cholerabakterien schon innerhalb 24—30 Stunden zugrunde. In faulenden Dejekten konnten Abel & Dräer[3], Claussen[1] und Dunbar[32, 33] bei Untersuchung von zahlreichen der Faulung überlassenen Cholerastühlen nachweisen, daß schon meist nach 1—3 Tagen selbst mit dem Peptonverfahren keine Choleravibrionen mehr in denselben nachzuweisen sind. Allerdings sind sie in einzelnen Fällen bis zu 30 Tagen von diesen Autoren nachgewiesen worden. Es kommt eben zuweilen an der Oberfläche derartiger Dejekte, wenn Temperatur, Reaktion und Sauerstoffzufuhr besonders günstig sind, trotz der Fäulnisvorgänge zu einer Vermehrung der Bakterien. Auch in der Wäsche von Cho-

lerakranken und auf Boden, der mit Cholerabakterien imprägniert ist, halten sich die Choleraerreger oft längere Zeit, aber im allgemeinen findet doch in der Natur außerhalb des menschlichen Körpers ein ziemlich rasches Zugrundegehen dieser Bakterien statt.

Auf Nahrungs- und Genußmitteln halten sich die Cholerabakterien je nach dem Grade der Feuchtigkeit und der Reaktion des Substrates. Sobald die Substrate trocknen, sterben die Vibrionen rasch ab. In flüssigen Nahrungsmitteln, falls dieselben keine saure Reaktion zeigen, halten sie sich noch am längsten, so z. B. in sterilisierter Milch ca. 10 Tage, in nicht sterilisierter Milch infolge der Konkurrenz der darin enthaltenen Mikroorganismen nur 1—2 Tage. In Teeaufguß (1,0:100,0 Wasser) kann sich der Vibrio 8 Tage halten, bei 4-proz. Teeaufguß geht er schon nach einer Stunde darin zugrunde. In 6-proz. Kaffee geht er nach 2 Stunden zugrunde, wie die sorgfältigen Untersuchungen von Friedrich[54] zeigen. Setzt man dem Kaffee Milch zu, so halten sich darin die Vibrionen 8 Stunden. In Bier können sich die Choleraerreger nur 3 Stunden am Leben erhalten und in Wein gehen sie schon innerhalb $^1/_4$ Stunde zugrunde.

Thierpathogenität der Choleravibrionen.

Bei der Prüfung der Pathogenität der Choleravibrionen für Tiere muß man im Auge behalten, daß die Cholera, wie man mit Bestimmtheit sagen kann, unter natürlichen Verhältnissen bei keiner Tierart als epizootische Krankheit vorkommt. Es ist auch bisher niemals beobachtet worden, daß Tiere, welche in der Umgebung cholerakranker Menschen leben, an Cholera erkranken (Gaffky). Wenn demnach von vornherein eigentlich die Aussichten, daß es gelingen wird, Tiere auf dem natürlichen Wege der Fütterung mit Infektionsstoff cholerakrank zu machen, nur geringe waren, so sind doch zahlreiche derartige Versuche angestellt worden, anfangs zur Demonstration der ätiologischen Bedeutung der Kommabacillen durch Uebertragung von Reinkulturen auf Versuchstiere, um womöglich denselben Krankheitsprozeß bei Tieren hervorzurufen. Die ersten Versuche, Tiere zu infizieren, sind von Thiersch vorgenommen worden. Thiersch verfütterte Filtrierpapier, das mit Choleradejektionen imprägniert war, an weiße Mäuse und wollte beobachten, daß die Mäuse darnach erkranken. Ein anderer Autor, Richards, verfütterte menschliche Choleradejektionen an Schweine und beobachtete nach Verfütterung großer Mengen derartiger Dejekte, daß nach $^1/_4$—$2^1/_2$ Stunden der Tod der Tiere eintrat. Bei den Thierschschen Befunden dürfte es sich wohl um irrtümliche Deutung der Versuche handeln, zumal Thiersch schon selbst angab, daß die Tiere auch erkrankten, wenn ihnen das Fließpapier allein verfüttert wurde. Bei den Versuchen von Richards aber kann es sich nicht um Wiedererzeugung eines echten Choleraprozesses bei den Schweinen gehandelt haben. Der plötzliche Tod dürfte wohl zurückzuführen sein auf die Wirkung von präformiertem Choleragift, welches in derartigen Dejektionen enthalten ist und vom Darme resorbiert wurde.

Den fortgesetzten Bemühungen verschiedener Forscher ist es nun aber trotzdem gelungen, bei verschiedenen, unter natürlichen Verhältnissen allerdings für die Cholera nicht empfänglichen Tierarten, wie den Kaninchen und Meerschweinchen, durch veränderte

Versuchsbedingungen und unter Zuhilfenahme gewisser unterstützender Momente einen dem menschlichen Choleraprozeß außerordentlich ähnlichen Krankheitsvorgang hervorzurufen. Es ist heutzutage allerdings nicht mehr notwendig, zur Sicherstellung der ätiologischen Bedeutung der Choleravibrionen derartige Versuche vorzunehmen, weil die ätiologische Bedeutung der Cholerabacillen durch die tausendfach wiederholten Untersuchungen und den tausendfach erbrachten Nachweis der Choleravibrionen bei Cholerakranken oder in Choleraleichen und durch die Ergebnisse der Immunitätsforschung über allen Zweifel erhaben ist. Trotz alledem entbehren auch heutzutage diese Versuche nicht eines erheblichen Interesses, das über das historische hinausgeht, weil sich namentlich bei Kaninchen eine dem menschlichen Choleraprozeß außerordentlich ähnliche Erkrankung, die sich im Epithel des Duodenum abspielt, hervorrufen läßt.

Die ersten ausgedehnten Versuchsreihen bei Tieren, eine richtige Darmcholera mit den Kommabacillen hervorzurufen, hatten Nikati & Rietsch[126] angestellt, indem sie nach Eröffnung der Bauchhöhle Dejekte von Cholerakranken sowie Reinkulturen der Kochschen Kulturen den Tieren direkt in das Duodenum nach Unterbindung des Ductus choledochus, um den Einfluß der Galle auszuschließen, injizierten. Auch ohne Unterbindung des Ductus choledochus konnten diese Forscher eine tödlich verlaufende Infektion hervorrufen, bei welcher sich die Kommabacillen im Dünndarm stark vermehrten und auch im Epithel ausbreiteten.

Während Nikati & Rietsch[126] die schädigende Einwirkung der Salzsäure des Magens, die gerade bei Meerschweinchen eine sehr beträchtliche ist, durch die direkte Einführung der Kommabacillen in das Lumen des Duodenums auszuschließen suchten, verfuhr R. Koch[101] so, daß er zunächst den Meerschweinchen, welche er infizieren wollte, 5 ccm einer 5-proz. Sodalösung in den Magen mit Schlundsonde einführte. Bei Verabreichung dieser Alkalimenge zeigt der Mageninhalt mehrere Stunden lang alkalische Reaktion. Gleichfalls mit Schlundsonde brachte Koch dann nach einiger Zeit den Versuchstieren 5 bis 10 ccm Wasser in den Magen, dem er eine kleine Menge von Cholerakultur zugesetzt hatte. Gleichzeitig wird den Tieren etwas Opiumtinktur in die Bauchhöhle gespritzt, und zwar 1 ccm der gewöhnlichen Opiumtinktur auf 200 g Körpergewicht. Kurze Zeit nach diesem Eingriff verfallen die Tiere infolge der Opiumgabe in einen leichten Rauschzustand, aus dem sie sich nach 10—20 Minuten wieder erholen, um zunächst anscheinend vollkommen munter zu sein. Aber im Laufe des nächsten Tages fangen sie an krank zu werden. Sie hören auf zu fressen, sie werden matt und unter Kollapserscheinungen und Abkühlung sowie mit einer gewissen lähmungsartigen Schwäche der Extremitäten tritt nach 24—36 Stunden der Tod ein. Man findet bei der Sektion der Tiere den Dünndarm stark gerötet. Der Inhalt besteht aus reichlicher farbloser Flüssigkeit, in der Epithelfetzen schwimmen. Auch im Dickdarm, in dem sich sonst ziemlich feste Kotmassen befinden, findet sich meist dünnflüssiger Inhalt. Das mikroskopische Präparat zeigt in solchen Fällen meistens eine Reinkultur von Kommabacillen. Es gelang Koch auch, den Choleraprozeß von einem Tier auf ein anderes zu übertragen, wenn er eine kleine Menge des Darminhaltes eines mit solchem Befunde gestorbenen Tieres zur Infektion des nächstfolgenden benutzte.

Diese Kochsche Versuchsanordnung stellte einen wesentlichen Fortschritt gegenüber der von Nikati & Rietsch[126] angewandten dar, denn bei diesem letzteren Verfahren ist doch immer ein erheblicher operativer Eingriff, der an sich die Tiere sehr stark mitnimmt, notwendig. Zudem konnte Koch zeigen, daß die Infektion, wenn man nach dem Verfahren von Nikati & Rietsch[126] verfährt, nur dann gelingt, wenn der Darm ziemlich stark gequetscht und malträtiert wird. Oeffnet man dagegen die Bauchhöhle mit großer Vorsicht und injiziert die infizierende Choleraaufschwemmung mit allen Vorsichtsmaßregeln, ohne den Darm in irgendeiner Weise zu quetschen, zu zerren oder mit der Pinzette zu fassen, dann bleibt fast stets eine Infektion aus. Nur ganz ausnahmsweise kommt es dann zur Entwickelung eines tödlichen Choleraprozesses bei den so infizierten Tieren.

Nun darf allerdings nicht außer acht gelassen werden, daß es sich bei den Versuchen, die Meerschweinchen auf diese Weise cholerakrank zu machen, immerhin um einen ziemlich rohen Eingriff handelt, durch den die Tiere unter allen Umständen erheblich geschwächt werden, und daß der Infektionsmodus ein ziemlich intensiver ist, so intensiv, daß bei gleicher Versuchsanordnung wohl auch andere Mikroorganismen ähnliche Krankheitsprozesse hervorrufen können. In der Tat ist es gelungen, auch mit anderen Vibrionen sowohl nach dem Verfahren von Nikati & Rietsch[126] wie nach dem Kochschen Verfahren bei den Tieren ähnliche Prozesse wie mit den echten Cholerabakterien zu erzeugen. Wenn auch nicht mit der Konstanz wie mit diesen letzteren, so zeigten sich z. B. die Vibrionen Finkler-Prior, die Denekeschen[345] Vibrionen, der von Kolle beschriebene Vibrio septicus (siehe choleraähnliche Vibrionen), ferner Milzbrandbacillen und verschiedene andere Mikroorganismen bei diesem Infektionsverfahren als deletäre Keime. Andere Bakterien, wie die Eiterkokken, Hühnercholerabakterien, Bakterien der Kaninchenseptikämie waren indessen auch bei Anwendung dieses Verfahrens für die Versuchstiere harmlos.

Erheblich befriedigendere Resultate haben die Versuche ergeben, welche an Kaninchen angestellt sind. Diese Versuche nahmen ihren Ausgangspunkt von Beobachtungen, welche Thomas[174] (Arch. für exp. Pathol., Bd. 32) gemacht hatte. Thomas injizierte Kaninchen lebende Choleravibrionen in die Ohrvene. Einige Tage nach diesem Eingriff gingen die Tiere zugrunde und zeigten am Darm pathologisch-anatomische Veränderungen, die den am menschlichen Choleradarm beobachteten nicht unähnlich waren. Es fand sich dabei häufig eine Reinkultur von Kommabacillen im Darminhalt und in den im Darminhalt schwimmenden Epithelfetzen. Kolle & Issaeff[99] konnten diese Versuche durchaus bestätigen und erzielten noch weit konstantere Versuchsergebnisse, wenn sie möglichst junge Kaninchen verwandten. Es zeigte sich, daß nicht ein einziges Tier, dem die Cholerabakterien selbst in allerkleinsten Mengen in die Ohrvene gespritzt waren, am Leben blieb. Selbst wenn wenige Tropfen einer Verdünnung einer Cholerakultur von 1:1000000 den Tieren in die Ohrvene eingespritzt waren, kam es doch im Laufe der nächsten Tage zur Entwickelung der Darmcholera mit Durchfällen, und die Tiere starben unter Erscheinungen, welche an das Stadium algidum der menschlichen Cholera erinnerten. An den Schnitten der Darmwand zeigte sich, daß das Epithel abgestoßen war und daß die Cholerabakterien tief in die Lieberkühnschen Drüsen und sogar in

die Schichten unter der eigentlichen Mucosa eingedrungen waren. Aber auch durch Fütterung gelang es Issaeff & Kolle[90] bei jungen Kaninchen Darmcholera hervorzurufen. Es wurde den Versuchstieren Wasser, mit doppelkohlensaurem Natron alkalisch gemacht und mit geringen Mengen lebender Cholerabacillen vermischt, zum Saufen vorgesetzt. Ca. 30 Proz. der Tiere erkrankten darnach an typischer Cholera. Der Befund war derselbe wie bei den oben beschriebenen Tieren. Die Autoren kamen zu der Ansicht, daß die bei fast allen jungen Kaninchen und namentlich in den Kaninchenzuchten weit verbreitete Coccidiosis der Darmschleimhaut ein prädisponierendes Moment für diese primäre Darmerkrankung an Cholera, welche ein vollkommenes Analogon der menschlichen Cholera in bezug auf Infektionsweise und Verlauf ist, darstellt.

Ganz ähnliche Ergebnisse erzielte Metschnikoff mit säugenden Kaninchen. Trotzdem Metschnikoff[116] mit dem Vibrio Massauah experimentierte, der nicht mit dem Kochschen Vibrio identisch ist, so sind die Versuchsergebnisse doch von ziemlicher Wichtigkeit. Metschnikoff erzielte eine choleraähnliche Darmerkrankung bei seinen säugenden Kaninchen dadurch, daß er von seiner Massauahkultur eine kleine Menge an der Brustwarze des Muttertieres verrieb, an der die zu infizierenden Tiere saugen sollten. Es starben fast die Hälfte der Tiere an Darmcholera. Metschnikoff[116] beobachtete auch, daß, wenn er diese kleinen Tiere, nachdem sie schon krank waren, durch andere junge Kaninchen eines anderen Wurfes ersetzte, diese letzteren gesunden Tiere sich durch Kontakt infizierten. Die weiteren Versuche, welche Metschnikoff an diese Experimente anschloß, sind nicht völlig einwandsfrei, namentlich dann nicht, wenn etwa daraus Schlüsse auf die menschliche Choleraerkrankung und Choleraepidemiologie gezogen werden sollen. Der Forscher nimmt an, daß die Zusammensetzung der Darmflora von nicht unerheblichem Einfluß auf die Entwickelung der Cholerabacillen und das Zustandekommen der Cholerainfektion im menschlichen Darmepithel ist. Er glaubt, verschiedene aus Choleradejekten isolierte Bakterienarten kennen gelernt zu haben, welche einen günstigen Einfluß auf das Zustandekommen der Cholera haben sollten, während er andere Bakterien zu besitzen glaubte, welchen er einen hemmenden Einfluß auf die Entwickelung des Choleraprozesses zuschrieb. Auch bei Zusatz dieser begünstigenden und hemmenden Bakterien zu den Vibrionen, mit denen er arbeitete, glaubte Metschnikoff bei den Tierversuchen mit jungen Kaninchen die gleichen Wirkungen zu erzielen, bei Zusatz der begünstigenden Bakterien eine raschere Entwickelung des Choleraprozesses, bei Verfütterung der Vibrionen und hemmenden Bakterien bei den jungen Kaninchen das Ausbleiben einer Infektion. Schlüsse auf die menschliche Cholera aus diesen Versuchen zu ziehen, ist schon deshalb unzulässig, weil die Kultur Massauah keine echte Cholerakultur, sondern ein den echten Cholerabakterien nahestehender Mikroorganismus gewesen ist.

In späterer Zeit hat Metschnikoff an Stelle des Vibrio Massauah dann auch echte Cholerakulturen zu seinen Versuchen benutzt und mit Reinkulturen dieser echten Choleravibrionen allein die jungen säugenden Kaninchen ganz in gleicher Weise infizieren können, wie er es mit dem Vibrio Massauah getan hatte. Man darf wohl an-

nehmen, daß mit diesen Versuchen Metschnikoff selbst auch die Schlüsse aus seinen früheren Versuchen über die hemmenden und begünstigenden Darmbakterien gewissermaßen ebenso wie die daran geknüpfte Theorie aufgegeben hat.

Zabolotny & Sawtschenko[190] geben an, in gleicher Weise, wie es gelungen ist, die Kaninchen zu infizieren, auch die Zieselmaus (Spermophilus guttatus) mit den Kommabacillen unter Erzeugung eines tödlichen Krankheitsprozesses im Dünndarmepithel infiziert haben. Wiener[188] hat ähnliche Beobachtungen an jungen Katzen gemacht, die er per os mit begünstigenden Mikroben Metschnikoffs und Cholerabakterien infizierte. Karlinski[95] will junge Hunde infiziert haben. Die Versuche von Wiener[188] und Karlinski[95] sind von anderer Seite nicht bestätigt worden.

Während die Choleravibrionen nach Einverleibung in das Unterhautzellgewebe oder in die Blutbahn bei Meerschweinchen sehr rasch zugrunde gehen, tritt bei intraperitonealer Injektion, wie R. Koch zuerst gefunden hatte, ein tödlich verlaufender Krankheitsprozeß bei diesen Tieren ein. In methodischer Weise hat R. Pfeiffer[135,136] die Wirkung der intraperitonealen Injektion von lebenden Cholerakulturen in das Peritoneum von Meerschweinchen studiert. R. Pfeiffer hat eine Anzahl von Cholerakulturen in der eingehendsten Weise in bezug auf ihre Tierpathogenität bei intraperitonealer Injektion untersucht. Er fand, daß sich auf diese Weise die Virulenz einer Cholerakultur mit ziemlich feinen Unterschieden präzisieren läßt. Injiziert man einer Anzahl Meerschweinchen von demselben Körpergewicht (ungefähr 200 g) in abgestuften Mengen $^1/_{20}$, $^1/_{10}$, $^1/_3$, $^1/_2$ Oese Cholerabakterien in das Peritoneum, so wird man bei Untersuchung einer größeren Anzahl von Stämmen solche Kulturen finden, welche konstant bei Einverleibung von $^1/_{10}$ bis $^1/_{20}$ Oese die Tiere unter charakteristischen Erscheinungen töten. Namentlich trifft dies zu für die Kulturen, welche frisch aus den Dejekten oder dem Darminhalte von menschlichen Cholerafällen isoliert worden sind. Es entwickelt sich bei den Meerschweinchen eine Peritonitis, die Kommabacillen vermehren sich lebhaft, wenn die Dosis letalis minima überschritten ist. Es kommt zu einem Temperatursturz, der sich einige Stunden nach der Injektion einstellt. Die Temperatur sinkt bis auf 34°, 32°, 30° C, die Tiere liegen apathisch da und gehen unter Kollapserscheinungen zugrunde. Bei der Obduktion findet man die Vibrionen hauptsächlich nur im Peritoneum, wenigstens dann, wenn man mit kleinen Dosen gearbeitet hatte. Bei Verwendung eines Multiplums der tödlichen Minimaldosis kommt es allerdings auch zu einer Ueberschwemmung des Blutes mit den Vibrionen, wie Sobernheim[168] zuerst betonte (siehe auch Marx[114a]). Je virulenter die Kultur war, desto mehr Exsudat findet sich in dem Peritoneum, dem auch rote Blutkörperchen und Eiterzellen beigemischt zu sein pflegen. Je mehr man sich der Dosis letalis minima nähert, desto weniger Bakterien finden sich in dem Peritoneum, ja, man kann, wenn man gerade die tödliche Dosis trifft, sogar das Peritoneum und die inneren Organe völlig steril finden. An den inneren Organen, Leber, Herz, Dünndarm, Lungen usw. lassen sich keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen erkennen. Die Därme sind meistens nur wenig verändert, und in ihrem Inhalt lassen sich nur bei einem kleinen Prozent-

satz der gestorbenen Tiere die Choleravibrionen und dann auch nur in ganz geringer Menge nachweisen (Kolle[104]).

Die Cholerakulturen, wie sie aus einer Choleraleiche, aus Choleradejekten oder infiziertem Wasser gewonnen wurden, haben keineswegs immer die gleiche Virulenz für Meerschweinchen. Da Virulenzschwankungen der pathogenen Mikroorganismen, namentlich auch für den Menschen und für Tierarten, die sie spontan infizieren, fast konstant zu beobachten sind, so müssen wir annehmen, daß die Virulenz der Choleravibrionen auch für den Menschen schwanken kann. Die Schwankungen in der Virulenz, die allerdings nur an einer für Cholera nicht empfänglichen Tierart, dem Meerschweinchen, bei intraperitonealer Injektion exakt geprüft werden kann, sind nicht unerhebliche. Prüfungen, welche an den erwähnten 60 ägyptischen Kulturen angestellt wurden, ergaben Unterschiede in der Dosis letalis minima von $^1/_2$ Oese bis $^1/_{20}$ Oese. Durch fortgesetzte Tierpassagen, d. h. Uebertragung der Kulturen, unter Einschaltungen von Züchtungen auf Agar-Agar, von Tier zu Tier bei intraperitonealer Injektion läßt sich die Virulenz der wenig infektiösen Kulturen bis zu einem gewissen Grade steigern, diejenige der hochvirulenten Kulturen andererseits erhalten. Bei Tierpassagen, die jahrelang fortgesetzt werden, erleiden die Kulturen meist morphologische Umwandlungen (langgestreckte Formen), sie werden atypisch, ohne daß die Virulenz für Meerschweinchen deshalb zu sinken brauchte. Die Wachstumszeit der Kulturen spielt eine erhebliche Rolle für die Prüfung der Virulenz, insofern als in der gleichen Menge Kulturmasse nach den Untersuchungen von E. Gotschlich & Weigang[63] um so mehr Vibrionen in lebendem Zustande vorhanden sind, je jünger eine Kultur ist. Nach 18 Stunden nimmt die Zahl der entwickelungsfähigen Keime, wie diese Autoren zeigten, sehr rasch ab, so daß z. B. in einer 2 Tage bei 37° C gezüchteten Kultur nur noch 10 Proz. derjenigen Vibrionen lebend sind, welche in der 12—16-stündigen Kultur entwickelungsfähig vorhanden sind.

Die Angaben von Gruber & Wiener[69], die durch Züchtung der Choleravibrionen auf nativem Eiweiß eine Virulenzerhöhung erzielt haben wollen, sind seither, so viel aus der Literatur ersichtlich, nicht nachgeprüft worden. Es dürfte dem Eiweiß indessen kaum eine größere Bedeutung, als jedem anderen, gut alkalischen und zusagenden Nährboden zukommen. Im Paltaufschen Institut in Wien ist es gelungen, die Virulenz der Choleravibrionen durch wochenlange Züchtung im Choleraimmunserum (in Verdünnung 1:50 mit Bouillon) zu steigern. (Wiener klinische Wochenschrift, 1903.)

Besonders wichtig ist die Tatsache, daß die Cholerabakterien für Tauben nur wenig pathogen sind. Es ist notwendig, größere Mengen der Vibrionen (mehrere Oesen) den Tauben intramuskulär oder intraperitoneal zu injizieren, um eine Vermehrung der Vibrionen und den Tod der Tiere herbeizuführen. Pfeiffer & Nocht[134] haben in diesem Verhalten der Cholerakulturen, die bei bloßer Impfung in eine Hautwunde oder den Brustmuskel der Tauben nicht pathogen für diese letzteren sind, ein Differenzierungsmerkmal der echten Choleravibrionen und des Vibrio Metschnikovii und anderer diesem letzteren biologisch nahestehender Vibrionen (siehe Kolle, Gotschlich, Hetsch, Lentz, Otto[193]) erkannt.

Der menschliche Choleraanfall.

Die bakteriologischen Untersuchungen, welche mit den angegebenen Methoden bei zahllosen Choleraerkrankungen vorgenommen worden und bei denen auch eine große Anzahl von choleraverdächtigen Erkrankungen, sogenannte Cholerine, wie sie zu Cholerazeiten immer vorkommen, zur Untersuchung gelangt sind, und endlich die Untersuchung von Menschen aus der Umgebung von Cholerakranken, welche scheinbar ganz gesund waren, haben uns nun Tatsachen an die Hand gegeben, um uns über das Zustandekommen der Choleraerkrankungen und des Choleraanfalls beim Menschen ein Bild zu machen. Wie bei vielen Infektionskrankheiten sehen wir auch, daß bei der Cholera alle Abstufungen von leichtesten Erkrankungen bis zu schweren Krankheitsbildern, die zum Tode führen und bei der Cholera gegenüber den leichten Fällen überwiegen, vorkommen. Nicht bei jedem, welcher sich mit Cholerabakterien infiziert, kommt der Cholerainfektionsprozeß zustande. Bei denjenigen aber, bei welchen es zu einer Erkrankung des Darmes gekommen ist, die sich zunächst in Diarrhöen ohne weitere Allgemeinsymptome äußern kann, entstehen sehr verschiedenartige Krankheitsbilder. Es müssen Umstände eintreten, welche begünstigend auf das Zustandekommen dieser schweren Zustände wirken. Wir haben bereits weiter oben auseinandergesetzt, daß begünstigende Mikroorganismen im Sinne Metschnikoffs dafür nicht verantwortlich zu machen sind. Die Ursache dürfte vielmehr in der geringeren oder größeren Resistenz des Darmepithels in erster Linie zu suchen sein (R. Pfeiffer[210]). Man hat stets die Erfahrung gemacht, daß in Cholerazeiten diejenigen Personen, welche durch Krankheiten anderer Art geschwächt waren, überhaupt schwächliche Personen, Kinder und Greise in erster Linie an Cholera erkrankten und ihr erlagen (R. Koch). Aber außer der natürlichen Resistenz des Darmepithels spielen sicherlich auch Umstände mit, die mit der Resorption der Giftstoffe zusammenhängen. Da wir über die Ursachen der natürlichen Immunität und der verschiedenen Empfänglichkeit der Individuen noch sehr wenig wissen (M. Hahn[207]), ist es besser, die Tatsachen als solche zu registrieren, als Theorien, die noch zu beweisen sind, aufzustellen.

Man hat sich die Infektion mit Cholerabakterien und das Zustandekommen des Choleraprozesses beim Menschen etwa in folgender Weise zu denken. Mit Nahrungsmitteln oder Wasser, welches die Cholerabakterien enthält, kommen die Vibrionen in den Magen. Da dieselben sehr empfindlich gegen Säuren sind, so werden in vielen Fällen die in den Magen auf diese Weise gelangenden Vibrionen abgetötet werden. Aber wir wissen andererseits, daß auch bei saurer Reaktion des Magensaftes die Vibrionen, z. B. im Innern von größeren Nahrungsbestandteilen, der Wirkung der Säure ebenso wie andere Mikroorganismen, welche sonst sehr empfindlich gegen Säuren sind und nach der Einführung per os im Darm wiedererscheinen, entgehen können. Außerdem gelangen aber Getränke, namentlich kühle Getränke, wenn sie in den leeren Magen aufgenommen werden, nach ganz kurzem Verweilen im Magen in den Dünndarm hinein, wie experimentelle Untersuchungen z. B. von Ewald gezeigt haben. Wie dem auch sei, die Epidemiologie lehrt, daß die Choleravibrionen trotz

ihrer Empfindlichkeit gegen Säuren auf die eine oder andere Weise den natürlichen Schutzdamm, welchen der Magen durch seine verdauende Kraft und seine Säurewirkung bietet, zu durchbrechen imstande sind. Man darf hierbei nicht außer acht lassen, daß die Acidität bei vielen Menschen eine schwache ist, und daß namentlich der Gehalt an freier Salzsäure im Mageninhalt zu Zeiten ein sehr geringer sein kann. Gelangen die Vibrionen in den Dünndarm, so finden sie alkalische Reaktion und bekommen zugleich in den dort vorkommenden Peptonen einen ausgezeichneten Nährboden zu ihrer Entwickelung. Sie vermehren sich im Dünndarminhalt sehr rasch, gewinnen auch die Oberhand vor den gewöhnlichen Darmbakterien, deren Flora sie, wie bereits auseinandergesetzt ist, vollkommen verdrängen können. Bei manchen Menschen kommt es vielleicht schon unter dem Einfluß der im Darmlumen gewucherten Choleravibrionen zu leichten Durchfällen, prämonitorischen Diarrhöen (Griesinger[75]). Es stellen sich leichte Bauchschmerzen ein. In manchen Fällen verschwinden nach kurzer Zeit diese Symptome, ohne weitere Veränderungen hervorgerufen zu haben oder schädliche Nachwirkungen zu bedingen. Sehr häufig schließen sich indessen an diese leichteste Erkrankungsform der Cholera, welche mehrere Tage unverändert bestehen kann, ganz plötzlich schwere Krankheitserscheinungen an, namentlich dann, wenn die Kranken, ohne Diätvorschriften zu befolgen, ihre gewöhnliche Lebensweise weiterführen oder gar Diätfehler, Exzesse usw. begehen. Nicht mit Unrecht kann man annehmen, daß Diätfehler, welche zum Teil die Peristaltik lähmen, die Blutverteilung ändern und auch direkt schädigend auf die Darmschleimhaut einwirken können, die Resistenz des Darmepithels herabsetzen. Die Vibrionen, welche vorher mehr im Darminhalt oder in dem alkalischen Darmschleim gewuchert waren, dringen nun in das Epithel selbst ein. Vermöge der von ihnen gelieferten Giftstoffe kommt es zu einer Nekrotisierung des Epithels. Das Epithel wird abgestoßen und im Zusammenhang damit kann es nun zu einer plötzlichen Ueberschwemmung des Körpers mit den spezifischen, von den Choleravibrionen gelieferten Giftstoffen kommen. R. Koch war der erste, welcher in präziser Weise den ausgebildeten Choleraanfall als eine akute Vergiftung mit den spezifischen Choleragiftstoffen bezeichnete, die von den Choleravibrionen bei ihrem Wachstum im Darmepithel und in der Schleimhaut des Darmes gebildet werden. Der Choleraprozeß ist seinem eigentlichen Wesen nach also ein Infektionsprozeß des Darmepithels mit nachfolgender Vergiftung. Die in den Lymphräumen zwischen den Epithelzellen sich vermehrenden Vibrionen liefern dies Gift, indem sie zugrunde gehen. Ist es aber erst einmal zur Nekrotisierung und Abstoßung des Epithels gekommen, so gelangen außerdem auch die im Darminhalt enthaltenen Giftstoffe zur Wirkung.

In vielen Fällen können Erscheinungen von seiten des Darmes, bestehend in Durchfällen, Leibschmerzen, Erbrechen völlig fehlen. Die Krankheit setzt gleich mit dem schweren Kollapszustand ein, den wir als Stadium algidum bezeichnen, und es erfolgt der Tod, ehe es zur Entleerung von Cholerastühlen gekommen ist (Cholera sicca). Bei der Obduktion solcher Fälle findet sich wohl eine Infektion des Darmepithels, aber die Desquamation fehlt. Diese Fälle akutesten Verlaufes liefern die stringentesten Beweise für die Richtigkeit der Auffassung über das Zustandekommen des Choleraanfalls.

Das klinische Bild der Cholera, wie es in den klassischen Werken von Griesinger, R. Koch, Gaffky u. a. dargestellt ist, pflegt sich in folgender Weise darzubieten.

Die Stuhlentleerungen haben zunächst noch eine gelbliche Farbe. Sehr bald aber wird Gallenfarbstoff nicht mehr entleert. Die wäßrigen Stühle, in denen Flocken von Darmepithelien herumschwimmen, erinnern an Reiswasser oder dünne Mehlsuppe. Die Peristaltik wird lebhaft und ruft starkes Kollern im Leibe hervor. Ueber den schwappend gefüllten Därmen werden bei der Betastung Plätschergeräusche hörbar. Das unaufhörliche Brechen macht jede Nahrungsaufnahme unmöglich. Zudem werden die Kranken von brennendem Durste gequält. Sie verfallen infolge der enormen Wasserverluste, die sie durch Zufuhr von Getränken nicht ersetzen können. Die Haut wird trocken und so unelastisch, daß die aufgehobene Haut in Falten stehen bleibt; sie sieht blaß aus, da durch die Eindickung des Blutes die Gefäße nur wenig gefüllt sind. Infolge der Wasserverarmung der Nerven leiden die Patienten unter schmerzhaften Muskelkrämpfen. Auch die Stimme wird durch die trocknen, anämischen Stimmbänder tonlos und heiser (vox cholerica). Schweiß- und Harnabsonderungen werden auf ein Minimum herabgesetzt. Auch die Tränen- und Speichelsekretion sistiert. Die Temperatur in den Achselhöhlen wird subnormal bis 30°, während die Darmtemperatur häufig gesteigert ist. Die Kranken liegen mehr oder weniger bewußtlos da. Dieser Zustand kann übergehen in das Stadium asphycticum, dessen Hauptsymptome darin bestehen, daß durch reichliche Entleerungen, die Inanition und den durch die Giftwirkung bedingten Kollaps die Kranken ein ganz hippokratisches Aussehen bekommen. Die Lippen werden cyanotisch, die Haut fühlt sich leichenhaft kalt an, der Puls ist nicht mehr zu fühlen, und die Kranken liegen schließlich empfindungslos und in tiefem Coma da. Dieses Stadium asphycticum oder comaficum endet in wenigen Stunden letal.

Versuche und Infektionen mit Cholerareinkulturen am Menschen.

Auch am Menschen sind mit Reinkulturen von Cholerabakterien teils beabsichtigt, teils unbeabsichtigt Infektionen vorgekommen. Diese Versuche haben eine ganz besondere Beweiskraft für die ätiologische Bedeutung der Kommabacillen deshalb, weil sie sehr häufig zu Zeiten, in denen gar keine Choleraepidemien an den betreffenden Orten gewesen waren oder folgten, vorkamen. Dies trifft z. B. zu für eine Infektion, welche im Jahre 1884 in Berlin mit den von R. Koch aus Indien mitgebrachten Cholerakulturen bei einem Arzte erfolgte, welcher an den Cholerakursen im Reichsgesundheitsamt teilnahm. In jener Zeit, im November 1884, gab es keine Cholera in Deutschland, und der betreffende Arzt, welcher wohl etwas unvorsichtig mit den Cholerakulturen gearbeitet hatte, konnte sich auf keine andere Weise infiziert haben als mit den Kulturen, mit welchen er arbeitete. Unbeabsichtigte Infektionen haben sich auch beim Arbeiten mit Cholerakulturen R. Pfeiffer und E. Pfuhl im Institut für Infektionskrankheiten bei Anstellung von Tierversuchen zugezogen (Kolle[105]). Die Pfeiffersche Erkrankung war eine ziemlich schwere, und die Kommabacillen hielten sich wochenlang in seinen diarrhöischen Dejekten. Es

gab damals in Berlin keine Cholera, und auch diese Infektion konnte nur auf die Infektion mit den Reinkulturen, die im Laboratorium vorhanden waren, zurückgeführt werden. 1895 erlag in Hamburg Dr. Oergel, der Assistent des hygienischen Instituts, einer Infektion mit Cholerarcinkulturen, mit denen er Tierversuche angestellt hatte (Reincke[146]). Auch damals gab es weder in Deutschland noch in Hamburg Cholera. Die Infektion war nachgewiesenermaßen so zustande gekommen, daß ein Tröpfchen von dem Bauchhöhleninhalt eines Meerschweinchens, dem er die Cholerabakterien intraperitoneal eingespritzt hatte, ihm in den Mund spritzte. Am folgenden Tage erkrankte Dr. Oergel und starb wenige Tage später im Coma. Auch bei den Arbeiten in anderen bakteriologischen Laboratorien sind unbeabsichtigterweise verschiedentlich Infektionen bei den Arbeiten mit den Reinkulturen der Kochschen Kommabacillen vorgekommen. Es liegen in der Literatur noch mehrere Angaben über unabsichtliche Laboratoriumsinfektionen vor, die von Freimuth & Lickfett[55], Voges[179], Renvers[151], Dunbar[33] mitgeteilt worden sind. Aber auch beabsichtigte Infektionen, um die krankmachende Eigenschaft der Cholerabakterien am Menschen zu studieren, sind mit den reingezüchteten Choleravibrionen vorgenommen worden. Es liegen da Angaben von Stricker[170a] und Hasterlick[76] vor. Die Autoren brachten Cholerakulturen, welche allerdings lange auf Agar fortgezüchtet waren, Menschen bei, ohne daß diese später an Cholera erkrankten. Diese negativen Versuchsergebnisse haben nun allerdings wenig Wert, nachdem positive Versuchsergebnisse bekannt geworden sind. Wir müssen annehmen, daß Stricker und Hasterlick keine für den Menschen virulenten Kulturen zu ihren Versuchen benutzten. Am berühmtesten sind die Versuche geworden, welche v. Pettenkofer & Emmerich[129] an sich selbst vorgenommen haben, allerdings in der Absicht, um zu beweisen, daß die Kochschen Kommabacillen nicht imstande sind, für sich allein das Symptomenbild der Cholera hervorzurufen. Die Forscher alkalisierten sich zunächst den Magensaft und tranken dann Wasser, dem kleine Mengen einer frischen Cholerakultur zugesetzt waren. v. Pettenkofer erkrankte nur mit heftigen Durchfällen, ohne daß schwere Vergiftungserscheinungen bei ihm eingetreten wären. Bei Emmerich entwickelte sich aber im Laufe der auf das Experiment folgenden Nacht ein schweres Krankheitsbild, ein typischer Choleraanfall mit massenhaften Entleerungen von reiswasserähnlichen Stühlen, mit Schwächegefühl, Vox cholerica und Unterdrückung der Urinsekretion. Der mehrere Tage anhaltende Prozeß hätte dem mutigen Forscher fast das Leben gekostet. Auch von Metschnikoff[116] ist ein Infektionsversuch an Menschen vorgenommen worden. In diesem Falle kam es zur Entwickelung eines ganz charakteristischen Stadium algidum; es bestanden Schmerzen in den Extremitäten, Wadenkrämpfe, der Puls war kaum fühlbar, und die Urinsekretion war vollkommen herabgesetzt. Der Kranke kam kaum mit dem Leben davon. Wichtig ist die an derartigen Vorkommnissen exakt festgestellte Inkubationsdauer, die zwischen 12 und 48 Stunden schwankte. In allen diesen Versuchen, bei welchen es sich also um leichte, mittelschwere und schwere Infektionen, wie sie auch unter den natürlichen Verhältnissen bei jeder Epidemie vorkommen, handelte, wurden die Kochschen Komma-

bacillen in den Dejekten mikroskopisch oder durch die Züchtung nachgewiesen. Eine Erklärung über die Ursachen, weshalb in dem einen Falle die auf die Infektion erfolgende Erkrankung eine leichte, in anderen eine schwere war, haben diese Versuche am Menschen nicht erbracht. Für die Aufklärung der Choleraätiologie, Pathologie und Epidemiologie haben diese Menschenversuche, wie R. Koch so lichtvoll auseinandergesetzt hat, wenig Zweck gehabt. Dafür leistet das Experiment, welches die Natur ohne unser Zutun während der Choleraepidemien im großen anstellt, unendlich viel mehr. Denn es liegt in der Natur der Sache, daß kleine Versuchsreihen, wie das ja für die experimentelle Bakteriologie überhaupt gilt, für eine Frage um so weniger leisten, wenn sie negativ ausfallen. Denn nicht alle Menschen sind für die Cholerainfektion gleich empfänglich, viele sogar unempfänglich oder nur wenig empfänglich.

Das Choleragift.

Seit den ersten Mitteilungen R. Kochs[101], wonach der Choleraanfall, speziell das Stadium algidum, als eine Vergiftung mit einem spezifischen Gift aufzufassen ist, hat es nicht an Arbeiten gefehlt, welche weitere experimentelle Beweise für die Existenz des spezifischen Choleragiftes beizubringen suchten. Es sind verschiedene Theorien aufgestellt worden, um das Zustandekommen der Giftbildung im Darm des Menschen beim Choleraanfall und die rasche Resorption der Gifte am ungezwungensten zu erklären. Zuerst hat Hueppe[78, 79, 80] sich mit diesen Fragen beschäftigt. Hueppe ging von der Ueberlegung aus, daß die Bildung des Choleragiftes, welches beim Choleraanfall des Menschen wirksam wird, von den Vibrionen unter anaëroben Verhältnissen geliefert wird. Er stützte sich dabei auf die Annahme, daß im Darm, in dessen Inhalt die Cholerabakterien sich reichlich vermehren, nahezu anaërobe Wachstumsbedingungen vorhanden sein sollten. Diesen im Darm von Cholerakranken supponierten Zustand versuchte Hueppe[79] künstlich nachzuahmen, indem er die Choleravibrionen in frische Hühnereier impfte, worüber wir oben bereits kritisch berichtet haben. Die Cholerabakterien sollten in diesem genuinen Eiweiß nach Aufbrauch des darin enthaltenen freien Sauerstoffs Schwefelwasserstoff produzieren, welcher jeden Sauerstoffzutritt fernhält und so anaërobe Verhältnisse schafft. Unter solchen anaëroben Verhältnissen soll im Ei die Bildung eines ganz besonders starken spezifischen Choleratoxins vor sich gehen. Wir haben oben bereits auseinandergesetzt, daß die Hueppesche Annahme über anaërobe Wachstumsverhältnisse der Cholerabakterien im Hühnerei nicht zutrifft, daß die Cholerabakterien weder Schwefelwasserstoff erzeugen, noch sich unter anaëroben Verhältnissen in derartigen Eiern nennenswert vermehren. Die spezifischen Choleratoxine, welche Hueppe[79] und Scholl in den stark nach Schwefelwasserstoff riechenden Eiern erzielten, können also keine Choleragifte gewesen sein. Dafür spricht auch die von Gruber & Wiener[301] gefundene Tatsache, daß sich auch aus ungeimpften Eiern durch Alkohol dieselben toxischen Stoffe extrahieren lassen, wie aus denjenigen, in denen Cholerabakterien gewachsen waren. Wie Zenthöfer[191], Dönitz[35] und andere nachwiesen, dürfte es sich in diesen Fällen um Fäulnisgifte gehandelt

haben, da nur dann in derartigen Eiern Schwefelwasserstoffentwickelung stattfindet, wenn die Cholerakulturen durch anaërobe Fäulnisbakterien verunreinigt sind. Aber trotz dieser einwandfreien Widerlegung der Hueppeschen Theorien gibt es auch heute noch verschiedene namhafte Forscher, die an dem Vorhandensein sezernierter Giftstoffe bei Cholera festhalten. Wir werden weiter unten, nachdem wir die heute am meisten verbreitete Lehre von den Choleragiften skizziert haben, genauer darauf eingehen.

Im Gegensatz zu den Forschern, die nach löslichen, von den Choleravibrionen sezernierten Giftstoffen suchten, ging Cantani[302] sen. von der Annahme aus, daß die Choleravergiftung durch die abgestorbenen Vibrionenleiber in ähnlicher Weise bedingt werde, wie die Vergiftung durch giftige Schwämme erfolge. Cantani[302] hatte also im wesentlichen Vorstellungen, wie sie in exakter Weise von R. Pfeiffer und Gamaleia[284] durch den Nachweis der Endotoxine der Choleravibrionen experimentell begründet wurden. R. Pfeiffer untersuchte zunächst die Filtrate von jungen und alten Bouillonkulturen der Cholerabakterien. Er fand dabei, daß die Filtrate 1—5-tägiger Cholerakulturen selbst in relativ großen Mengen keine nennenswerte Giftwirkung nach Einverleibung in Versuchstiere erkennen lassen. Erst in älteren Kulturen, namentlich solchen, welche mehrere Monate gewachsen sind, treten auch lösliche Gifte, welche durch Filtration derartiger Kulturen mittelst bakteriendichter Filter von den übrigen Bestandteilen der Kulturen abgetrennt werden können, auf. Diese giftigen Stoffe alter Bouillonkulturen äußern sich bei Einverleibung in Versuchstiere in ähnlicher Weise, wie basische alkaloidartige Körper, welchen der Name Ptomaine beigelegt ist. Sie wirken außerordentlich rasch und in ganz anderer Weise, als es das Choleragift zu tun pflegt. Weitere Untersuchungen, welche später mittelst Immunisierung mit derartigen Produkten angestellt sind, machen es so gut wie sicher, daß diese in alten Kulturen vorhandenen gelösten Stoffe mit dem Choleragift, dem primären oder sekundären, so gut wie nichts zu tun haben. Sie gehören zu den basischen Körpern, welche wir in den meisten alten Bakterienkulturen auftreten sehen, und entbehren jeder spezifischen Bedeutung. Im Gegensatz zu dieser geringen Giftwirkung, welche Filtrate von mehrtägigen Cholerakulturen frische Bouillonkulturen, Peptonkulturen) der Cholerabakterien aufweisen, konnte R. Pfeiffer nun zeigen, daß in den frischen Agarkulturen der Cholerabakterien, welche vorwiegend oder fast nur aus den Leibern der Cholerabakterien bestehen, als integrierender Bestandteil der Bakterienzellen stark toxische Substanzen enthalten sind. Tötet man derartige Kulturen ganz vorsichtig durch kurzen Kontakt mit Chloroformdämpfen oder durch einstündige Erwärmung auf 56° C ab und injiziert kleine Mengen derselben, nachdem man ihre Sterilität durch Aussaat auf Nährböden geprüft hat, Meerschweinchen intraperitoneal, so findet man, daß im Durchschnitt 10 mg einer solchen 18-stündigen, durch 10 Minuten lange Einwirkung von Chloroformdämpfen sterilisierten Kultur Meerschweinchen von 200 g Gewicht bei intraperitonealer Injektion unter Erscheinungen töten, die durch eine Lähmung der Centra der Zirkulation und Wärmeregulation bedingt sind. Diese intracellulären Giftstoffe sind äußerst labiler Natur. Durch Behandlung mit stark wirkenden Chemikalien, Kochhitze oder

länger dauernde Erwärmung auf 80—90° C tritt nach Pfeiffer & Wassermann[133, 184] eine Umwandlung des primären Cholera-giftes in sekundäre Gifte ein. Hieraus geht hervor, daß die mit eingreifenden Abtötungsverfahren behandelten Kulturen weit weniger spezifisch giftig sind, als die vorsichtig abgetöteten Cholera-kulturen, in denen das primäre Gift noch enthalten ist. Dies primäre Gift wirkt auch physiologisch anders als die sekundären Gifte. Es tritt eine protrahiertere Wirkung bei letzteren ein.

Auch die tödliche Vergiftung der verschiedenen Versuchstiere, denen lebende Choleravibrionen einverleibt wurden, namentlich der Meerschweinchen, erfolgt nach R. Pfeiffer durch Endotoxine. Bei jeder Infektion gehen nämlich zahlreiche Vibrionen in den Körpersäften zugrunde und liefern so die Gifte. Man kann häufig beobachten, daß Meerschweinchen nach Einverleibung der Dosis minima letalis an typischer Vergiftung, wie nach Injektion abgetöteter Agarkulturen, sterben, ohne daß lebende Vibrionen in den Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden könnten. Es besteht also kein Unterschied zwischen der Injektion lebender und abgetöteter Kulturen. Nur ist von den toten Agarkulturen ungefähr die zehnfache Menge der lebenden notwendig zur Erzielung gleicher Wirkungen.

Wenngleich die ersten Versuche über das Choleragift von R. Pfeiffer[282] mit der Kultur Massauah angestellt wurden, von der wir heute wissen, daß sie keine Cholerakultur ist (sie hat u. a. vier Geißeln), so haben doch spätere Nachprüfungen, an denen Wassermann[184], Issaeff & Kolle[285], Carrière & Tomarkin[213], McFadyen[209] u. a. beteiligt waren, keinen Zweifel daran gelassen, daß bei echten Cholerakulturen, wie überhaupt bei allen Vibrionenkulturen, die Giftstoffe integrierende Bestandteile der Bakterienzelle selbst sind. Es ist bis jetzt nicht gelungen, dieses Gift rein darzustellen. Löslich wird das Gift hauptsächlich durch das Zugrundegehen der Bakterienzelle, nur ein Bruchteil wird durch Auslaugen der intakten Zellen gelöst. In allen flüssigen Kulturen gehen nach einiger Zeit des Wachstums Vibrionen durch Plasmolyse zugrunde und liefern so lösliche Gifte, die allerdings sehr labil sind und bald zerfallen. Werden die in Agarkulturen vorhandenen primären Gifte schädigenden Eingriffen, z. B. Zusatz von Chemikalien, wie schwefelsaures Ammon oder längerdauernder Erhitzung auf Temperatur von 80 bis 90° C unterworfen, so entstehen aus ihnen die sekundären Gifte. Diese sind zwar auch noch giftig, aber in viel geringerem Grade als die primären Gifte, ungefähr 10—20mal weniger. Nach R. Pfeiffer sind sie gegen die Wirkung peptischer Fermente, länger dauernder Erhitzung auf hohe Temperaturgrade relativ widerstandsfähig im Gegensatz zu den primären Giften. Ueber chemische Mittel, das primäre Choleragift in lösliche Form überzuführen, verfügen wir nicht. Dagegen enthält die Pyocyanase (Emmerich) ein Ferment, mit dem eine leichte und schonende Auflösung der Vibrionen herbeigeführt werden kann. Bürgers[269] hat die Giftwirkung vorsichtig nach R. Pfeiffers Angaben abgetöteter Cholera-Agarkulturen mit derjenigen stark erhitzter, in denen also die sekundären Gifte von R. Pfeiffer und A. Wassermann[184] vorhanden sein sollten, verglichen. Bei diesen Untersuchungen konnten so scharfe Unterschiede, wie sie R. Pfeiffer & Wassermann[133, 184] sowie G. Klemperer[303] fanden, nicht festgestellt werden. Die Giftwirkungen waren bei beiden Giften annähernd

die gleichen. Bürgers[269] gibt auch an, die Endotoxine der Choleravibrionen bis zu einem gewissen Grade durch physiologische Kochsalzlösung bei 55—60° extrahiert zu haben. Carrière & Tomarkin[213] gelang es, mit Hilfe des Schüttelapparates durch destilliertes Wasser Gifte zu extrahieren. Die tödliche Dosis des Giftes wurde aus $2^1/_2$—3 24-stündigen Agarkulturen extrahiert. Auch durch Auspressen mit der Buchnerschen Presse oder durch Selbstverdauung konnte M. Hahn[207] die Endotoxine in Lösung erhalten als sog. Plasmin. Viel angewandt, so u. a. auch von Carrière & Tomarkin[213], ist zur Aufschließung der Bacillenleiber zwecks Gewinnung löslicher Toxine die Mac Fadyensche Methode, bei der die auf die Temperatur der flüssigen Luft gebrachten Bacillen verrieben und in der 10-fachen Gewichtsmenge 0,1-proz. Kalilauge aufgelöst werden. Statt der Kalilauge benutzten Carrière & Tomarkin[213] auch mit gleichen Erfolgen physiologische Kochsalzlösung.

Aus allen diesen Versuchen geht also hervor, daß die Endotoxine aus den Vibrionen nicht leicht in Freiheit gesetzt werden können, jedenfalls nicht ganz, ohne daß die Vibrionen selbst dabei der Auflösung verfallen. Sie sind mit dem Plasma der Zelle auf das engste verknüpft.

Nach den Versuchen aktiver Immunisierung von Blell[305] und den Schurupowschen Experimenten der Serumgewinnung muß man annehmen, daß auch die von Lustig & Galeotti[306] hergestellten Nukleoproteide im wesentlichen Endotoxine darstellen (siehe Lustig: Nukleoproteide). Krakow[325] hat Nukleoproteide mit Hilfe von Kalilauge und Kupferacetat gewonnen.

Die „Endotoxinlehre" der Choleravergiftung hat eine wesentliche Stütze durch die Arbeiten von Gamaleia[284], der unabhängig von Pfeiffer arbeitete, und ihre Bestätigung durch G. Sorernheim[307] erhalten. Gamaleia[284] fand bei seinen Versuchen an Kaninchen eine starke Giftigkeit der 14-tägigen Kulturen des Choleravibrio. Die keimfreien Filtrate solcher Kulturen aber waren so gut wie ungiftig. Dagegen konnte die Giftigkeit der Kulturen durch mehrmaliges Erhitzen auf 55—60° C gesteigert werden. Gamaleia[284] nahm an, daß auf diese Weise die Gifte allmählich aus den vielfach zugrunde gehenden Vibrionen in Freiheit gesetzt wurden. Auf Grund der Tatsache, daß durch Erhitzung auf Temperaturen über 60° das Gift vermutlich abgeschwächt wird, kam Gamaleia[284], ganz wie R. Pfeiffer, zu der Annahme, daß ein primäres Gift, das „Nukleoalbumin", umgewandelt werde in ein sekundäres, das „Nuklein". Dies Nuklein hat folgende Eigenschaften: Das durch sauren Alkohol niedergeschlagene Nuklein löst sich in Alkalien, durch die es bei Kochhitze zerstört wird. Auch Kochen mit Blei und Zink führen zur Vernichtung des Giftes. Das Nuklein wirkt am stärksten giftig bei Meerschweinchen, auch vom subkutanen Gewebe. Die Tiere gehen mit Temperaturerniedrigung zugrunde. Oertlich wirkt das Gift Entzündung erregend. Kaninchen sind weniger für das Gift empfänglich. Mit diesen Nukleinen von Gamaleia[284] identische oder ihnen ähnliche Gifte hat wohl Sanarelli[159] hergestellt, als er in folgender Weise verfuhr: Einen Monat lang bei 37° C gewachsene Bouillonkulturen werden bei 60° C nach Alkalisierung auf Sirupkonsistenz gebracht, mit Glyzerin versetzt (10 ccm auf die eingeengte Menge von 2 Liter Kultur) und

mit Milchsäure neutralisiert. Dann wird das Ganze auf 120° C erhitzt.

Die Anhänger der Theorie, daß die Choleravibrionen lösliche Giftstoffe sezernieren, stützen sich vor allem auf die schon erwähnten Versuche Hueppes[78–80] und ferner namentlich auf diejenigen von Ransom[211], Scholl, Kraus & Pribram[228], Brau & Denier[206], Metschnikoff[116], Roux[304], Taurelli-Salimbeni[152]. Diese Autoren versuchten durch eine besondere Versuchsanordnung zu zeigen, daß lösliche sezernierte Choleragiftstoffe existieren. Hueppes Versuche, die Züchtung der Cholerabakterien in Eiern betreffend, sind bereits einer Kritik unterworfen worden; sie haben zu einer einwandfreien Demonstration der Choleragifte nicht geführt.

Die Versuchsanordnung von Metschnikoff, Roux & Taurelli-Salimbeni[152, 304] war folgende. In kleine sterilisierte Kollodiumsäckchen, welche mit 5—10 ccm Peptonlösung oder Nährbouillon gefüllt waren, wurden Cholerabakterien eingesät, und die Säckchen dann durch einen Faden geschlossen. Die Säckchen wurden darauf in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingeführt und dort längere Zeit belassen. Die Kollodiummembran ist nun wohl für Flüssigkeiten, nicht aber für Choleravibrionen durchgängig. Die Tiere, denen die Säckchen in die Bauchhöhle eingeführt sind, sterben unter Vergiftungserscheinungen. Die Choleravibrionen sind nur in dem Inhalt der Säckchen, in dem sie sich stark vermehren, zu finden, nicht dagegen in dem Peritonealexsudat oder den Organen oder dem Blut der Meerschweinchen. Die längere Zeit, durch öftere Uebertragung auf neue Kollodiumsäckchen und neue Tiere, in solchen Säckchen gezüchteten Choleravibrionen sollen nun auch die Fähigkeit gewinnen, außerhalb des Tierkörpers in Kulturflüssigkeiten stark wirkende Gifte zu sezernieren. Die Autoren wollen auch ein gegen diese Gifte wirkendes, antitoxisches Serum hergestellt haben. Ueber Heilerfolge mit einem derartigen Serum beim Choleraanfall des Menschen ist allerdings nichts bekannt geworden. Das gleiche gilt für ein antitoxisches Choleraserum, welches Behring & Ransom[7] hergestellt haben wollten. Diese Autoren hatten das primäre Choleratoxin überhaupt nicht in den Händen, sondern sekundäre Gifte und Alkaloide, die in alten Cholerakulturen entstehen.

Unseres Erachtens ist durch diese Versuche von Roux, Metschnikoff[304], Taurelli-Salimbeni allerdings der stringente Beweis, daß Cholerabakterien ein stark lösliches Gift sezernieren, nicht erbracht. Denn wenn bereits in frischen 2—3-tägigen Cholera-, Bouillon- oder Peptonkulturen zahlreiche Individuen von den gewachsenen Vibrionen zugrunde gehen können, wodurch lösliche intracelluläre Gifte freiwerden, so ist das noch viel mehr in den Kollodiumsäckchen der Fall. Aehnlich stark wirksame Gifte, wie wir sie bei Tetanus und Diphtherie kennen, sind auch von den genannten Autoren in flüssigen jungen Kulturen nicht erzielt worden. Auch waren die Gifte hitzebeständig, was echte sezernierte Toxine, wie wir sie kennen, nicht sind. Ransom wollte die löslichen Giftstoffe dadurch nachweisen, daß er die Kulturen auf 100° C erhitzte, dann filtrierte, und nun aus dem Filtrat giftige Niederschläge mit Alkoholfällung gewann. Bei dieser Versuchsanordnung ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß Ransom[211] doch wesentlich die durch die Erhitzung frei gewordenen Endotoxine in Händen hatte. Einwandsfreie Bestätigungen dieser Befunde von kompetenter Seite liegen bisher nicht vor.

Die Lehre der Choleratoxine schien mehrere Jahre im Sinne der Pfeifferschen Auffassungen erledigt zu sein, als neuerdings R. Kraus[272] die Frage von neuem durch Experimente in Angriff nahm und in anderer Richtung zu entscheiden suchte. R. Kraus und seine Mitarbeiter haben zuerst bei verschiedenen Vibrionen, dann aber auch bei echten Cholerastämmen, namentlich bei den El-Tor-Stämmen, in Filtraten junger Bouillonkulturen lösliche Giftstoffe gefunden. Wichtig ist, daß Kraus keineswegs bei allen Cholerastämmen diese Gifte nachweisen konnte. Im Gegensatz hierzu sind die Endotoxine bei jedem Cholerastamm vorhanden. Die Gifte wirkten

bei Hühnern, Tauben, Meerschweinchen, Mäusen in gleicher Weise. Während das hier erwähnte Choleragift thermolabil ist. d. h. schon durch Erwärmung auf 70° C stark abgeschwächt wird, ist das von Kraus & Russ[289], Brau & Denier[206] bei der Cholera Saigon gefundene Gift thermostabil, aber leicht zersetzlich. Mit keinem der genannten Gifte gelang es, echte Antitoxine im Sinne des Ehrlichschen Gesetzes der Multipla zu erzeugen. Der Umstand, daß die löslichen Toxine verschiedene Eigenschaften aufweisen, zeigt zunächst, daß es sich nicht um ein einheitliches Gift handelt. Ferner ist auffällig, daß größere Mengen löslicher Gifte nur bei solchen Cholerakulturen nachgewiesen wurden, die auch sonst Abweichungen von der Norm zeigten, z. B. stärkere Hämolysinbildung. Es ist deshalb die Annahme sehr wahrscheinlich, daß die leichter erfolgende Abgabe von giftigen Bestandteilen des Bakterienleibes an die umgebende Flüssigkeit, wodurch eine erhöhte Giftigkeit von Filtraten der Bouillonkulturen herbeigeführt wird oder die rascher erfolgende Plasmolyse als eine gelegentlich durch Mutation bei den einzelnen Stämmen auftretende Erscheinung zu deuten ist. Von einem allgemein geltenden Gesetz der Sekretion von Giften kann bei den Choleravibrionen nicht die Rede sein. Denn die Angaben von R. Kraus sind verschiedentlich an anderen Cholerastämmen mit negativem Resultat auf ihre Richtigkeit geprüft worden.

Wenn sonach die Endotoxine auf Grund der bisherigen Versuche die Choleravergiftung des Menschen in erster Linie bedingen, so ist die Frage, wie die Endotoxine im cholerakranken Menschen zur Wirkung kommen, damit noch nicht beantwortet. Kruse[356] nimmt an, die lebenden Choleravibrionen beeinflußten die Darmwand so, daß sie das in großen Mengen aus abgestorbenen Vibrionen des Darminhaltes freiwerdende Gift zur Resorption durchließe. Denn die unveränderte, nicht geschädigte Darmwand läßt, wie auch Versuche von Bürgers zeigen, selbst größte Mengen von Endotoxinen nicht die Darmwand passieren. Pfeiffer hat ferner mit Recht darauf hingewiesen, daß die Cholera ein Infektionsprozeß des Darmepithels ist, in dessen Verlaufe innerhalb des Epithels, aber auch in der Schleimhaut stets größere Mengen von Vibrionen zugrunde gehen und so Gifte, die resorbiert werden, liefern.

Die Hämolysine des Choleravibrio.

Nachdem Ehrlich[195] in den Tetanusbouillonkulturen ein Toxin, das Blutkörperchen aufzulösen imstande war, gefunden hatte, welches als Tetanus-Hämolysin oder Hämotoxin bezeichnet wurde, stellten Kraus & Clairmont[199], Neisser & Wechsberg[278] fest, daß noch bei einer Reihe anderer Mikroorganismen, wie z. B. Staphylokokken, Bac. Proteus, Vibrionen usw. in den Bouillonkulturfiltraten Hämolysine vom Charakter der echten Toxine nachweisbar waren. Schon vor Ehrlich hatte Robert Koch auf die blutkörperchenlösende Eigenschaft der Bakterien hingewiesen. Koch beobachtete unter anderem, daß Choleravibrionen, die er in einer blutkörperchenhaltigen Nährgelatine züchtete, die Auflösung der roten Blutkörperchen herbeiführten. Eijkman[196] benutzte später einen Kaninchenblutkörperchen-haltigen Agarnährboden, der auch von Kraus & Schottmüller[283] zur Differentialdiagnose herangezogen wurde, um die hämolytischen Eigenschaften der Bakterienkulturen auf festen Nährböden nachzuweisen.

Unter einem echten Hämotoxin oder Hämolysin (synon.) versteht man ein durch Bakterien erzeugtes, Blutkörperchen zerstörendes Gift, das zum Unterschied von anderen blutkörperauflösenden Stoffen noch zwei weitere Eigenschaften besitzen muß, nämlich, daß es thermolabil

ist, d. h. bei Erhitzen auf 65° C seine hämotoxische Wirkung einbüßt und daß es ferner imstande ist, bei Einverleibung in den Tierkörper als Antigen zu wirken, indem es Antitoxin erzeugt.

Von den echten Hämolysinen unterscheiden sich z. B. die hitzebeständigen Hämotoxine der Pyocyaneus-, Coli-, Typhus-, Dysenteriekulturen, während sich in den Kulturfiltraten von Bouillonkulturen der Staphylokokken, der Tetanusbacillen, Bac. Megatherium, Proteus und der Vibrionen (Cholera, Finkler, Prior, Danubicus, Elvers, Massaua, Nasik usw.) echte Hämotoxine nachweisen lassen, die ganz besonders zum Studium der Hämotoxinproduktion geeignet sind. (Kraus, Kolle, Meinicke[230]). Unter den Choleravibrionen gibt es die El-Tor-Stämme, die am stärksten Hämotoxine entwickeln (Kraus & Pribram[273], Kraus & Prantschoff[275]).

Die Bildung des Hämolysins hängt bis zu einem gewissen Grade von der Zusammensetzung des Nährmediums ab. Für die Vibrionen wird von Kraus eine gewöhnliche Nährbouillon angegeben, die auf 1000 ccm 2—4 ccm einer 5-proz. Natronlauge enthält. Abweichungen der Zusammensetzung der Kulturflüssigkeit haben eine verminderte Bildung der Hämotoxine zur Folge. Aber abgesehen hiervon, verhalten sich die einzelnen Vibrionenkulturen sehr verschieden in bezug auf ihr hämotoxisches Vermögen. Selbst der gleiche Stamm bildet sein Hämotoxin selbst in Nährböden gleicher Zusammensetzung nicht immer in gleicher Menge und innerhalb der gleichen Wachstumszeit. Bei einigen Stämmen (Vibrio Nasik) gelingt der Nachweis des Hämolysins bereits am 2.—3. Tage, das aber oft schon am 5. Tage aus der Kulturflüssigkeit wieder verschwindet. Bei der Prüfung der Kulturflüssigkeiten auf ihr Hämotoxin ist es zweckmäßig, mit keimfreien Kulturfiltraten zu arbeiten. Aus diesem Grunde werden die Bouillonkulturen durch Tonfilter filtriert, wobei die Hämolysine einen gewissen Prozentsatz ihrer Wirksamkeit verlieren. Vibrionen-Hämolysine büßen durch den Filtrationsprozeß ganz besonders von ihrem hämotoxischen Vermögen ein, und die verschiedenen Stämme der Vibrionen zeigen hierin noch Differenzen, wie nachfolgende von Meinicke zusammengestellte Tabelle veranschaulicht.

Abnahme des Titers durch Filtration.

Bezeichnung der Kulturen	Unfiltrierte Kultur		Filtrat	
	Lösung komplett	Spur	Lösung komplett	Spur
31	0,1	0,005	0,5	0,1
34	0,1	0,01	0,5	0,05
5	—	0,1	—	1,0
Metschnikoff	1,0	0,05	—	0,1
Metschnikoff-Wien	0,5	0,005	1,0	0,05
Metschnikoff-Paris	0,05	0,005	1,0	0,05
Nordhafen	0,5	0,05	1,0	0,1
El Tor II	0,1	0,05	—	0,5
77	1,0	0,05	—	1,0

Als Versuchsanordnung zur Feststellung von Hämolysinbildung wird am meisten die von Neisser & Wechsberg[278] für das Hämolysin der Staphylokokken angegebene benutzt. Abgestufte Mengen der Kultur bzw. des Filtrats werden in Röhrchen mit 0,85-proz. Kochsalzlösung auf je 2 ccm aufgefüllt, und darauf mit je einem Tropfen gut ausgewaschenen defibrinierten Kaninchenblutes versetzt. Die Röhrchen werden gut geschüttelt und während 2 Stunden im Thermostaten bei 37° gehalten. Nach Absetzenlassen des etwa ungelösten Blutes wird am nächsten Tage das Resultat abgelesen.

Es können sich in ein und derselben Kulturflüssigkeit mehrere voneinander verschiedene Hämotoxine der Vibrionen bilden, z. B. neben den kaninchenblutlösenden solche, die auf Ochsenblut oder Ziegenblut oder Hammelblut etc. wirken. Daß sie untereinander nicht identisch sind, geht namentlich daraus hervor, daß man die verschiedenen Vibrionen-Hämolysine fraktioniert erschöpfen kann, wie dies Versuche gezeigt haben, in denen man die Kulturflüssigkeit nacheinander mit verschiedenen Blutarten zusammenbringt. Z. B. fügt Todd zu einer abgemessenen Menge Filtrat einen Ueberschuß von einer 5-proz. Meerschweinchenblutlösung, läßt dieses Gemisch 3 Stunden bei 37°, zentrifugiert dann und fügt zu der abpipettierten Flüssigkeit eine 5-proz. Schafblutkörperchenaufschwemmung, die auch noch gelöst wird.

Pribram & Russ[298] zeigten auf diese Weise, daß Vibrionenkulturflüssigkeit verschiedene Hämolysine, und zwar solche, die lösend auf Menschen-, Affen-, Pferd-, Esel-, Kaninchen- und Meerschweinchenblutkörperchen wirken, enthält. Die Kulturflüssigkeit von El-Tor-Vibrionen wirkt außer auf die genannten Blutarten auch noch lytisch auf Ziegen-, Schaf- und Hundeblutkörperchen ein.

Ebenso wie in flüssigen Nährmedien kann man die Hämotoxinbildung auch auf festen Nährböden nachweisen. Man benutzt dazu Agarblutplatten, die auf verschiedene Weise hergestellt werden. Kraus empfiehlt als geeignetste feste Nährböden zum Nachweis der Vibrionenhämolysine die mit Hammel- oder Ziegenblut (frisch defibriniertes) versetzten. Zu verflüssigtem, auf 42° C abgekühltem Agar werden 1—2 ccm des defibrinierten Blutes zugesetzt, und das Ganze zu Platten ausgegossen. Die zu prüfenden Bakterien werden auf der Oberfläche der erstarrten Platten ausgesät. Handelt es sich um einen Hämolyse bildenden Stamm, so werden nach bestimmter Zeit (24 Stunden) um die Bakterienkolonien aufgehellte Höfe sichtbar, im Gegensatz zu den nicht hämotoxischen Stämmen, die nach van Loghem[222] wohl eine Veränderung des Blutfarbstoffes herbeiführen, aber keine Hofbildung erkennen lassen. Kolle & Meinicke[197] sowie Neufeld & Haendel[226] und Schumacher[223] machen darauf aufmerksam, daß die festen Nährböden zum Studium der Hämotoxinbildung schon deshalb sehr ungeeignet sind, weil hier neben der reinen Hämolysinbildung noch andere Vorgänge eine Rolle spielen, z. B. Entfärbung des Hämoglobins ohne Hämolyse infolge von chemischen Umlagerungen.

R. Kraus[208] schlug 1903 auf Grund seiner Beobachtungen, daß die meisten Vibrionen sehr viel filtrierbare Hämotoxine bilden und auf der Blutplatte stark lösend wirken und daß nur vereinzelte diese Eigenschaft nicht aufweisen, vor, die Vibrionen, speziell die choleraähnlichen von den echten Choleravibrionen, die nach seiner Ansicht nicht auf der Blutplatte hämolytisch wirken, bzw. keine filtrierbaren Hämotoxine erzeugen sollen, mit Hilfe der Hämolysine zu differenzieren. Diese Frage gewann an Interesse, als F. Gotschlich in El Tor aus Leichen von Mekkapilgern, die an Dysenterie-ähnlichen Darmerkrankungen gestorben waren, Vibrionenstämme züchtete, von denen einige eine deutliche Hämolysinbildung auf Blutplatten zeigten, sich aber im übrigen in jeder Beziehung und namentlich gegenüber den Immunitätsreaktionen wie echte Cholerakulturen verhielten. Der Krausschen Ansicht schlossen sich vor allem M. A. Ruffer[225] und seine Mitarbeiter Crendiropoulo und F. Gotschlich an; sie schrieben diesem Hämolysierungsvermögen der El-Tor-Stämme eine besondere Bedeutung als Differenzierungsmerkmal gegen echte Choleravibrionen zu, und räumten ihnen eine Sonderstellung ein. Die Ansicht dieser Autoren wird nicht geteilt von anderen Forschern, wie z. B. Pfeiffer[210], Kolle & Meinicke[197], Mühlens & v. Raven[271], Neufeld & Haendel[226], die auch bei den echten Choleravibrionen Hämolysine zuweilen beobachtet haben. In neuester Zeit behaupten Kraus & Fukuhara[227] bei der Untersuchung einer Anzahl frisch isolierter Cholerastämme mittelst ihrer Methodik bei keinem Hämolyse feststellen zu können; sie fordern für die bakteriologische Choleradiagnose, speziell bei sporadisch auftretenden Fällen, die Verwendung der Hammelblutagarplatte, da sie mit großer Sicherheit choleraähnliche Vibrionen von den echten Choleravibrionen

trenne. Alle Kulturen, die auf der Hammelblutplatte Hämolysinbildung zeigen, sollen nach R. Kraus den choleraähnlichen Vibrionen zuzurechnen sein, für die R. Kraus die bisher nicht weiter adoptierte Bezeichnung „Paracholeravibrionen", für die allerdings kein Bedürfnis vorliegt, vorgeschlagen hat. In seinem neuesten Bericht, Rapport Alexandrie 1911, schließt sich F. Gotschlich der Ansicht von Kraus und M. A. Ruffer & Crendiropoulo[264] an. Er untersuchte 16 biologisch von ihm für echt befundene Cholerastämme, die sämtlich weder in der Blutkörperchenaufschwemmung noch auf der 10-proz. Hammelblutagarplatte Hämolyse hervorriefen, während vier Vibrionenkulturen deutliche Hämolysine bildeten. Trotzdem Haendel & Woithe[300] bei der Untersuchung von 36 frischen russischen Cholerastämmen überhaupt keine Bildung von Hämolyse fanden, stellen sie diese Eigenschaft doch nicht als ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal der Vibrionen im Gegensatz zu Kraus hin, weil sie unter ihren übrigen echten Laboratoriumscholerakulturen ebenfalls vereinzelte mit Hämolysinbildung beobachtet haben. Die Annahme von Mühlens & Raven[271], daß hier Virulenzgrade der einzelnen Kulturen eine Rolle spielen, hat sich nicht bestätigt. Die Beobachtungen von Haendel & Woithe[300], die neuerdings von Baerthlein[221] bestätigt sind, weisen, wie manche andere, so die in den Arbeiten von Kolle & Meinicke[197], Neufeld & Haendel[226] enthaltenen darauf hin, daß die Hämolysinbildung bei den Choleravibrionen und den Vibrionen überhaupt offenbar der Mutation zugänglich ist bzw. durch Anpassung erworben werden kann. Allen Vibrionen, einschließlich der echten Choleraerreger, wohnt die Eigenschaft inne, Hämolysin zu bilden, die durch äußere Umstände ausgelöst werden kann und die durch äußere Verhältnisse bedingten quantitativen Schwankungen unterliegt.

Zieht man zur Differenzierung der Choleravibrionen das Blutagarplattenverfahren heran, ein Verfahren, das ja neben den biologischen Immunitätsreaktionen immerhin ausführbar ist, so kommt es auf eine genaue Zusammensetzung des Blutagars an. Ursprünglich benutzte Kraus Kaninchenblut, doch ergaben die Nachprüfungen von Meinicke[230], daß Kaninchen- und Menschenblut keine Differenzierung ermöglichen. Prausnitz[276] machte seine Untersuchungen mit Kalbsblutagarplatten und kam zu dem Schlusse, daß zwar nicht qualitative, wohl aber bedeutende quantitative Unterschiede in der Hämolysinbildung auf der Agarblutplatte zwischen Cholera- und verwandten Vibrionen bestehen. Schumacher[223] empfiehlt auch Kalbsblut zur Beimischung zu Agar, da Blutkörperchen dieser Tierart am wenigsten durch mechanische, chemische und thermische Reize, die bei der Bereitung des Agars nicht zu vermeiden sind, geschädigt würden. Kraus und seine Mitarbeiter empfehlen neuerdings einen Agar, dem Hammel- oder Ziegenblut zugesetzt ist, und zwar als gewaschene konzentrierte Aufschwemmung, im Gegensatz zu Huntemüller[244], der seinem Agar 10 Teile einer 5-proz. Hammel- oder Ziegenblutaufschwemmung zusetzt.

Infolge dieser von Huntemüller[244] empfohlenen nur quantitativen Abänderung des Nährbodens sind die Endergebnisse seiner Untersuchungen von den Krausschen abweichend. Huntemüller[244] behauptet, daß zwischen El-Tor-Stämmen und echten Cholerastämmen

ein Unterschied in der Hämolysinbildung auf Ziegen- und Hammelblutplatten nicht vorhanden sei. Kraus will diese Behauptung Huntemüllers dadurch widerlegen, daß er an der Hand von Versuchen zeigt, daß auch nicht hämotoxinbildende Bakterien, wie z. B. Coli, Typhus, Paratyphus und B. dysenteriae auf dem nach Huntemüller[244] zusammengesetzten Nährboden nach 24 resp. 48 Stunden ausgesprochene Hämolyse bewirken. Kraus will die von Huntemüller beobachtete Hämolyse in der Blutplatte füglich nicht auf ein echtes Hämotoxin zurückführen.

Nach einer neueren Arbeit von Baerthlein[231] würde zur Prüfung der Hämotoxine ein flüssiges Nährmedium ein genaueres Reagens sein als die Blutplatte, wie auch von Neufeld & Haendel[226] bestätigt wird, die unter 10 untersuchten Cholerastämmen nur 4 Kulturen fanden, die auf der Ziegenblutagarplatte hämolysierten, dagegen 9 Kulturen, die in Blutkörperchenaufschwemmungen Hämolyse herbeiführten. Baerthlein setzt zu 5 ccm 5-proz. defibrinierten gewaschenen Hammelblutes $^1/_5$ Oese Kultur und läßt das Gemisch bei 37° stehen. Allerdings tritt die Hämolyse erst nach 48—72 Stunden auf. Nach seiner Methode kann er noch Hämolyse auswerten bei Stämmen, die mittels des Blutplattenverfahrens keine hämolytischen Reaktionen ergaben. Im übrigen hat Baerthlein[231] bei seinen echten Cholerastämmen bedeutende Schwankungen in dem Hämolysinvermögen beobachtet. Manche Stämme verlieren im Laufe der Zeit das Hämolysinvermögen, bei anderen steigert es sich mit der Zeit, was er auf Mutationsvorgänge, ausgelöst durch die Züchtung auf künstlichen Nährböden, zurückzuführen sucht. Auf gleicher Ursache beruht vielleicht der von Meinicke[197], Mühlens & v. Raven[271] gemachte Befund, daß der Grad der Hämolysinbildung bei ein und denselben Kulturen, und zwar auch bei den El-Tor-Choleravibrionen, innerhalb kurzer Zeitabschnitte schwankt. Auch Zirola[224] hält die Diagnose „Choleravibrionen" mittels der hämolytischen Methoden für sehr unsicher, da es auch Vibrionenstämme ohne hämolytisches Vermögen gibt.

Wie eine Uebersicht über die mitgeteilten Untersuchungen ergibt, ist bisher trotz außerordentlich zahlreicher Versuche weder über das Vorkommen der Hämotoxine als konstantes Merkmal der Choleravibrionen noch über die Benutzung der Blutplatte für diagnostische Zwecke eine Einigkeit erzielt. Während namentlich Kraus und seine Mitarbeiter eine strenge Grenze zwischen Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen auf Grund des Nachweises von Hämolysinen in Filtraten von Bouillonkulturen oder durch Benutzung der Blutagarplatte ziehen zu können glauben, sind andere Autoren, so namentlich Meinicke[197], der unter Kolles Leitung arbeitete, Neufeld & Haendel[226], Haendel & Woithe[300], Huntemüller[244] und Baerthlein[231] zu Resultaten gekommen, auf Grund deren die Hämolysinbildung bei choleraähnlichen Vibrionen und die fehlende Hämolysinbildung bei Choleravibrionen doch nicht so ganz konstante Merkmale darstellen. Es gibt zweifellos unter den echten Choleravibrionen, von denen die Mehrzahl weder auf festem noch auf flüssigem Nährboden Hämotoxine bildet, sicher Kulturen, die echte Hämotoxine in flüssigen Nährböden bilden, bzw. auf der Blutplatte hämolytisch wirken. Es ist nicht allein für die abweichenden Resultate der einzelnen Autoren die Technik, wie Kraus meint, oder die Art des verwandten Blutes

verantwortlich zu machen. Die Unterschiede der Methodik und Technik bei den einzelnen Untersuchern sind vielfach rein quantitative (s. Kraus einerseits, Huntemüller andererseits). Ferner spielen hier aber biologische Unterschiede der einzelnen Cholerastämme eine Rolle, die uns in das Gebiet der Mutationen und Variationen führen. Durch Fortzüchten auf künstlichen Nährböden, durch Aufenthalt unter besonderen Bedingungen, z. B. länger dauernde Züchtung auf Nährböden oder Verweilen der Choleravibrionen im Darm von Dysenteriekranken während langer Zeitperioden können zweifellos Aenderungen im biologischen Verhalten der Choleravibrionen eintreten, wie wir morphologische Aenderungen unter den gleichen Verhältnissen sich vollziehen sehen. Alle Eigenschaften des Choleravibrio mit Ausnahme der antigenen und Antikörper-Reaktionen haben sich, wie namentlich durch die Untersuchung der El-Tor-Vibrionen bewiesen wird, als variabel und durch Anpassung bis zu einem gewissen Grade veränderlich herausgestellt bzw. großen quantitativen Schwankungen unterworfen gezeigt. Das gilt, wie man sich jeden Tag überzeugen kann, von der Bildung des Indols, von der Bildung der Gelatine verflüssigenden Fermente, von den Wachstumseigentümlichkeiten auf Agar und Gelatine, von der Vermehrungsfähigkeit auf den verschiedenen Nährböden, von der Tierpathogenität und, wie die Befunde der El-Tor-Vibrionen gezeigt haben, auch von der Menschenpathogenität. Alle variablen und durch Anpassung veränderlichen Eigenschaften der Mikroorganismen sind aber auch der Mutation mehr oder weniger zugänglich. Es kann deshalb auch die Hämolysinbildung nicht als ein absolut konstantes und artcharakteristisches Merkmal der Choleravibrionen betrachtet werden. Die praktische Verwertung der Hämolysine ist schon wegen der Schwierigkeit der Technik und weil wir viel einfachere und brauchbarere Methoden zur Differenzierung besitzen, eine geringe.

Die bakteriologische Choleradiagnose.

Die bakteriologische Choleradiagnose ist die Grundlage des Bekämpfungssystems der Cholera. Deshalb ist eine möglichste Sicherheit und Schnelligkeit bei diesem Verfahren von größter Bedeutung. Es ist auch häufig nur durch das bakteriologische Untersuchungsverfahren möglich zu entscheiden, ob es sich bei einem verdächtigen Krankheitsfalle um Cholera asiatica, oder um ein anderes in den klinischen Symptomen jenem der Cholera asiatica ähnliches Krankheitsbild handelt (siehe auch Marx[114a]).

Denn die Symptome und der klinische Verlauf, welche die Cholera asiatica begleiten und kennzeichnen, sind allerdings sehr in die Augen fallend und werden in vielen Fällen, namentlich wenn es sich um ein gehäuftes Auftreten von derartigen Krankheitsbildern in einer Stadt oder in einem Hause handelt, oder sobald der ansteckende Charakter einer mit Choleraerscheinungen einhergehenden tödlichen Darmkrankheit deutlich zutage tritt, ja schon ohne weiteres demjenigen, welcher die Cholera kennt, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit es ermöglichen, die Diagnose auf diese indische Seuche zu stellen. Aber es darf nicht außer Augen gelassen

werden, daß auch andere Krankheitsvorgänge, namentlich solche, die sich im Darme abspielen und welche mit der Cholera asiatica ätiologisch gar nichts zu tun haben, das Bild der letzteren vortäuschen können. Hier ist in erster Linie die Cholera nostras zu nennen, welche zu Verwechselungen mit der Cholera asiatica Veranlassung geben kann. Die Ursache der Cholera nostras ist noch nicht bekannt. Es handelt sich höchstwahrscheinlich bei dieser Krankheit überhaupt nicht um eine einheitliche Krankheitsursache, sondern um klinisch einander ähnlich erscheinende Zustände, die auf verschiedenartige Ursachen zurückzuführen sind. Ebenso wie bei der Cholera handelt es sich bei der Cholera nostras und anderen hierher gehörigen Vorgängen, wie Fleischvergiftung, Wurstvergiftung und Käsevergiftung, Sommerdurchfällen usw., um den Ausdruck einer Vergiftung durch Bakteriengifte. Denn auch bei der Cholera asiatica ist der Symptomenkomplex, welcher sich in Schwächegefühl, Herabsetzung des Blutdrucks, der Urinsekretion, Nachlassen der Herztätigkeit, Sinken der Körpertemperatur, Kalt- und Blauwerden der Extremitäten äußert, als nichts anderes aufzufassen, wie es zuerst Koch mit Sicherheit präzisiert hat, als der Ausdruck von Giften, welche von den Cholerabakterien bei ihrer Wucherung in den Darmepithelien sezerniert werden. In gleicher Weise werden auch bei den anderen choleraähnlichen Krankheitsprozessen, Cholera nostras usw., Gifte von Mikroorganismen, welche eine ähnliche Wirkung auf das Gefäß- und Temperaturregulierungszentrum haben, wirksam. Die neueren Untersuchungen über sog. infektiöse Fleischvergiftungen (siehe diese) (Gärtner[331], Hetsch[379], Kutscher[107]) haben ergeben, daß namentlich Infektionen mit Paratyphus B unter dem Bilde der Cholera verlaufen können. Die bakteriologische Untersuchung, für deren Ausführung heutzutage sehr feine Methoden zur Verfügung stehen, macht es nun häufig allein möglich, in ganz kurzer Zeit zu entscheiden, ob es sich bei einem derartigen Krankheitsprozeß um die echte Cholera handelt oder nicht. Als Untersuchungsmaterial dienen die Faeces Cholerakranker und der Darminhalt bei Choleraleichen. Zur Gewinnung des letzteren Materials werden die Darmschlingen nach doppelter Untersuchung der Leiche entnommen.

Für die Ausführung der bakteriologischen Choleradiagnose ist eine von R. Koch, M. Kirchner und W. Kolle ausgearbeitete „Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle", welche auch Anweisungen zur Entnahme und Versendung choleraverdächtiger Untersuchungsobjekte enthält, mittels Kgl. preuß. Ministerialerlasses vom 6. November 1902 herausgegeben worden. Dieser Erlaß, der auf Grund der Beratungen von Sachverständigenkommissionen unter Vorsitz von M. Kirchner und Mitarbeit von Gaffky, Pfeiffer, Löffler, Lentz, Frosch u. a. mehrfach ergänzt wurde, ist am Ende dieses Abschnittes im Wortlaut wiedergegeben. Es sind alle für die Choleradiagnose wichtigen Methoden und Gesichtspunkte darin in sehr konzinner Form enthalten. Zur Erläuterung dieser Bestimmungen, welche als das Mindestmaß der staatlicherseits in Preußen zu verlangenden diagnostischen Maßnahmen zu betrachten sind, mögen die folgenden Auseinandersetzungen dienen, um die prinzipiell wichtigen Punkte hervorzuheben.

Es werden aus den Faeces und dem Darminhalte zunächst eine Anzahl mikroskopischer Präparate hergestellt. Man wählt dazu am besten kleine Schleimflöckchen aus, wie sie in diarrhöischen Dejekten

fast immer vorhanden sind. Dieselben werden auf Deckgläschen sorgfältig ausgebreitet, ohne die Flöckchen zu sehr zu verreiben, und nach dem Trocknen an der Luft und nach der Fixierung in der Flamme mit einer verdünnten Karbolfuchsinlösung (Ziehlsche Lösung, 1:9 mit Wasser verdünnt) gefärbt und mikroskopisch untersucht. In vielen Fällen ist es nun dem Geübten schon möglich, aus dem mikroskopischen Präparate die Diagnose zu stellen (R. Koch[101], Gaffky). Wenn nämlich die Cholerabakterien als die typischen Kommaformen, welche sich von den anderen Darmbakterien ohne weiteres deutlich abheben, überwiegend oder in Reinkultur in einem aus Faeces oder Darminhalt hergestellten Präparat vorhanden sind, so kann schon aus diesem mikroskopischen Befunde die Diagnose Cholera gestellt werden (siehe Fig. 1 und 2, Tafel I). Sind in den Dejekten die Vibrionen nicht in der Ueberzahl vorhanden, so hat eine Aussaat eines Tröpfchens Faeces in einen Tropfen Peptonlösung in Form des hängenden Tropfens, der dann eine Stunde im Thermostaten bei 37° gelassen wird, häufig eine Ansammlung der Vibrionen am Rande des Tropfens zur Folge, wodurch im gefärbten Präparat die fischzugähnliche Lagerung derselben entsteht.

Bei der Wichtigkeit, welche ein gut hergestelltes und gefärbtes Deckglaspräparat im mikroskopischen Bilde für die Diagnose besitzt, ist es notwendig, genau das Bild normaler Faeces sich einzuprägen. Dieses Bild ist allerdings großen Schwankungen unterworfen, die von größtenteils noch unerforschten Bedingungen abhängen. Zum Teil sind dies physiologische, mit der Zusammensetzung und Zubereitung der Nahrung in Verbindung stehende Faktoren (rohes oder gekochtes Gemüse, Fleisch, Milchnahrung usw.), zum Teil pathologische Ursachen, Magen- und Darmerkrankungen. Aber bei allen normalen wie pathologischen Prozessen kommen Kommabacillen in der typischen Form und in Menge nie vor, es handelt sich denn um Cholera. Allerdings muß man sich, um Irrtümer zu vermeiden, hüten, die feinen Spirillen, welche in normalen und diarrhöischen Faeces, namentlich in dem Darmschleim sich oft in großen Mengen finden, mit den Choleravibrionen zu verwechseln. Diese Spirillen sind meist länger, feiner und weniger gekrümmt, als die Kommabacillen und haben zugespitzte Enden; sie färben sich auch schlechter und sind nicht zu züchten (siehe Fig. 2, Tafel I). Jedenfalls wachsen sie auf dem für die Cholerabakterien geeigneten stark alkalischen Agar und auch auf anderen Bakteriennährböden nicht. Es ist mehrfach auf die Gefahren, welche der bakterioskopischen, d. h. aus dem Deckglaspräparat gestellten Diagnose erwachsen können, hingewiesen worden, z. B. von Escherich[41], Fürbringer, Gruber, Kowalski und M. Kirchner[97]. Diese Autoren machen darauf aufmerksam, daß namentlich in diarrhöischen, stark schleimhaltigen Dejektionen, wie sie bei der Cholera nostras vorkommen, sich diese Spirillen sozusagen in Reinkultur in den Schleimflocken finden können.

Zur vorläufigen Orientierung bei der Choleradiagnose ist neuerdings von Dunbar[235] ein Verfahren vorgeschlagen worden, dessen Prinzipien kurz in folgendem bestehen. Schleimflocken aus dem choleraverdächtigen Stuhl entnommen, werden in einer Anzahl Tröpfchen Peptonwasser auf mehreren Deckgläsern verrieben. Zu dem einen Tropfen setzt man einen Tropfen 50-fach verdünnten normalen Kaninchenserums, zu den anderen einen ebenso großen Tropfen 500-fach verdünnten hochwertigen Choleraserums. Hier sind schon bald keine beweglichen Choleravibrionen zu sehen im Gegensatz zur Kontrolle mit normalem

Kaninchenserum. Ist eine Reinkultur in der untersuchten Probe vorhanden, so kann sogar Agglutination beobachtet werden. Choleraähnliche Vibrionen dagegen bleiben sehr beweglich. Leichter gestaltete sich die Aufgabe, wenn man anstatt des choleraverdächtigen Stuhles die daraus angesetzten Peptonkulturen nach 3-stündiger Bebrütung zu dem Versuche heranzog. Eine Nachprüfung dieser von Dunbar[235] vorgeschlagenen Methode ließ Gaffky im Berliner Institut für Infektionskrankheiten ausführen. Von fünf untersuchten Proben enthielten drei reichlich Choleravibrionen; trotzdem fiel „aber der Dunbarsche Versuch, direkt mit dem Stuhl angestellt, durchweg negativ aus. Nach 5-stündiger Anreicherung in Peptonlösung ergab sich dagegen zweimal ein positives Resultat". Dem Dunbarschen Vorschlag ist demnach keine praktische Bedeutung zuzuschreiben; es wird bei seiner Anwendung nur die Gewinnung eines vorläufigen Urteils, einer vorläufigen Orientierung dann in Frage kommen, wenn eindeutig positive Resultate erhalten werden. Negative Resultate beweisen dagegen nichts.

Bei wichtigen Feststellungen, namentlich bei der Feststellung erster Cholerafälle in einem Lande oder in einem Orte wird man allerdings das Kulturverfahren und sogar die weitere Identifizierung der dann reingezüchteten Bakterien mittels des Tierversuches und der Immunitätsreaktionen (Agglutination und bakterizide Stoffe) zur Sicherung der Diagnose anzustellen haben. Unerläßlich ist in allen Fällen die kulturelle Untersuchung, die sich folgendermaßen gestaltet. Man beschickt mit je einer Oese des verdächtigen Materials 4—6 Peptonwasserröhrchen, sowie 2 Gelatineröhrchen, aus welchen man noch je eine erste und je eine zweite Verdünnung herstellt und dieselben dann zu Platten gießt; drittens verteilt man je eine Oese auf der sorgfältig getrockneten Oberfläche von drei Agarplatten. Man erreicht eine solche Trocknung der Agarplatte am besten dadurch, daß man die Platte unmittelbar nach dem Gießen (20 ccm Agar in eine Petrischale) und dem darauf folgenden Erstarren für $^1/_2$ Stunde unter Lüftung des Deckels in einem Wärmapparat bei 60° C hält. Durch die rasch auf diese Weise eintretende Verdunstung werden die Platten vollkommen trocken.

An dieser Stelle sei auf den Elektivnährboden Dieudonnés[245] hingewiesen, dessen Herstellung und Verwendbarkeit oben (s. S. 29) bereits erwähnt ist. Dieser neue Nährboden bedeutet einen Fortschritt für die Praxis der Choleradiagnostik. Während der Choleravibrio auf dem Dieudonnéschen Nährboden üppig wächst und innerhalb 12—18 Stunden charakteristische Kolonien, die in durchfallendem Lichte grau, in auffallendem Lichte glashell erscheinen, bildet, wird die übrige Darmflora, namentlich das Bacterium coli, in der Entwickelung so gehemmt, daß auch spärliche Choleravibrionen aus dem Darmbakteriengemisch viel leichter gezüchtet werden können als auf allen bisher bekannten festen Nährböden ohne Anreicherung.

Auch möchten wir die von Pergola[268] vorgeschlagene Modifikation des Dieudonnéschen Nährbodens hier erwähnen.

Viele Autoren sprechen von einer Herabsetzung der Agglutinabilität der auf dem Dieudonnéschen Elektivnährboden gezüchteten Choleravibrionen. Es ist erwiesen, daß an sich schon schwer agglutinable Cholerastämme vorkommen können, deren Agglutinabilität noch weiter durch den Nährboden vermindert werden kann. (Pergola[240], Laubenheimer[232].) Versuche von Stokvis[299], Sineff[237], Drosdowitsch, Tuschinsky[251] und Bocchia[253] beweisen aber, daß das Agglutinationsvermögen keineswegs herabgesetzt ist. Irrtümer und Fehldiagnosen lassen sich aber vollkommen durch Verwendung hochwertiger agglutinierender Choleraimmunsera, deren Titer nicht unter

1:10000, nach Pfeiffer-Kolles Methode bestimmt, liegt, wie die neueren Erfahrungen gezeigt haben, vermeiden.

Dieudonnés [245] Nährboden hat sich in der Praxis durchaus bewährt.

Zur Verteilung des Untersuchungsmaterials auf den Agarplatten hat M. Neisser zitiert nach Marx [114a] vorgeschlagen, kleine sterilisierte Wattebäuschchen zu benutzen, welche man sich in Erbsengröße in Glasröhrchen vorrätig hält. Nachdem man eine Oese des Untersuchungsmaterials auf die Agarplatte gebracht hat, faßt man mit einer ausgeglühten Pinzette ein solches Wattebäuschchen und verstreicht das aufgebrachte Material mit diesem. Man nimmt dann noch ein zweites Wattebäuschchen und legt einige neue Striche neben den ersten Strichen an, nimmt dann noch ein drittes Bäuschchen und verfährt in gleicher Weise, stellt sich so gewissermaßen auf ein und derselben Platte Verdünnungen her und wird sicher auf einem Teile der Platte schöne isolierte Kolonien erhalten.

Auch der Glasspatel ist empfohlen worden, um das auf die Agarplatte aufgetragene Material zu verreiben. Voraussetzung ist allerdings dabei, daß der 3-proz. Agar vollkommen fest und auf seiner Oberfläche trocken ist. Unter dieser Voraussetzung ist zur Erzielung isolierter Kolonien, welche man je nach dem Keimreichtum des Ausgangsmaterials auf der zweiten oder dritten Platte erzielt, dieses Verfahren recht empfehlenswert. Aber auch bei Verteilung des verdächtigen Materials mit der Platinöse erzielt man gut isolierte Kolonien, falls man nur die genügende Uebung besitzt.

Die mit 1 Oese Faeces beimpften Peptonröhrchen und die mit 1 ccm Faeces beschickten Peptonkölbchen und die Agarplatten werden bei 36° C, die Gelatineplatten im Brutschrank bei 23° C gehalten. Die Benutzung von Peptonkölbchen mit 50 ccm Inhalt, in welche $^1/_2$ bis 1 ccm der verdächtigen Faeces eingesät werden, stützt sich auf die Untersuchungen von Abel & Claussen [1]. Diese Autoren fanden, daß bei Aussaat größerer Mengen Faeces in größere Peptonmengen der Nachweis sehr vereinzelter Choleravibrionen da noch gelingt, wo die Aussaat kleiner Mengen (1 Oese) in je 10 ccm Pepton im Stich läßt. Schon nach 6 Stunden gelangen die Peptonröhrchen wieder zur Untersuchung. Man stellt sich von der Oberfläche der Peptonröhrchen gefärbte Deckglaspräparate her. Findet man in solchen Röhrchen, wie dies bei echten Cholerafällen der Fall ist, eine Reinkultur von Kommabacillen, so wird damit die Diagnose Cholera asiatica sehr wahrscheinlich. Immerhin aber wird es notwendig sein, die Cholerabakterien nun möglichst rasch in Reinkulturen zu gewinnen. Zu dem Zwecke werden mit dem von der Oberfläche der Peptonröhrchen abgenommenen Material Agarplatten und Gelatineplatten in der oben beschriebenen Weise beschickt. Nach weiteren 18 Stunden wird man in den Gelatineplatten mit dem Mikroskop die kleinen hellbrechenden Kolonien, welche oben beschrieben worden sind, und auf den Agarplatten die eigenartigen transparenten Kolonien wahrnehmen können. Man hat auf diese Weise unter Umständen schon vollkommene Reinkulturen auf den Agarplatten vor sich, mit denen man nun die weiteren Maßnahmen der Identifizierung der Kulturen vornehmen kann.

Hier sei noch die von Ottolenghi [202] beschriebene Methode zur Isolierung der Choleravibrionen aus den Faeces erwähnt. Ottolenghis Methodik, die in einer Anreicherung der Vibrionen in Galle-Nährboden besteht, soll den Vorteil bieten,

daß auf diese Weise die Anreicherung der Vibrionen rasch gelingt, und zwar auch, wenn diese Keime mit einer äußerst großen Zahl von anderen Bakterien gemischt sind. Bisher liegen keine Beweise auf Grund von Erfahrungen bei der Ausführung der Choleradiagnose in der Praxis dafür vor, daß dies Verfahren dem bewährten Peptonverfahren überlegen ist. Erwähnt seien noch Versuche von Ottolenghi mit Galle + verschiedenen Mengen Peptonwasser und mit ausschließlich mit Galle präpariertem Agar oder Gelatine: Aber diese Versuche haben keine sehr ermutigenden Resultate geliefert.

Ueber das von Ottolenghi vorgeschlagene Nährsubstrat schreibt Bocchia [253], daß es besonders in den Fällen angezeigt ist, wo die Choleravibrionen in den Faeces in geringer Zahl vorhanden sind, wie es bei Cholerarekonvaleszenten und bei gesunden Choleravibrionenträgern der Fall ist. Bocchia hat die Methode Ottolenghis nachgeprüft und gibt an, daß, wenn man mit experimentell mit Choleravibrionen infizierten Faeces Galle und Peptonwasser infiziert, und nach 3—6 Stunden Strichkulturen auf Agar anlegt, bei dem Peptonwasser die Entwickelung einiger Cholerakolonien und zahlreicher anderer Keime beobachtet, während bei der Galle die Entwickelung mehrerer Cholerakolonien und keiner oder nur äußerst weniger Keime anderer Art erfolgt (Weisskopf [262]).

Bandi [267] hat kürzlich ein neues Verfahren zur rascheren Isolierung der Choleravibrionen und Beschleunigung der Diagnose der Cholera angegeben.

Zu flüssigen Nährsubstraten setzte er diejenige Menge spezifischen agglutinierenden Serums zu, bei der die „allgemeine und die spezifische antibakterielle Wirkung des Serums beseitigt und die Grenze der Gruppenagglutination überschritten war". Auf diesem Wege wird nach Bandi auf die Keime, für die das Serum spezifische Wirkung besitzt, ein aktiver Reiz ausgeübt, so daß sie gegenüber den anderen Keimen der Darmflora die Oberhand gewinnen. — Bandi ging folgendermaßen vor: „In trichterartig eingeschnürte und mit einer langen Spitze endende sterilisierte Reagenzröhrchen werden je 5 ccm einer wässerigen Lösung von Pepton und 1 Proz. Kochsalz getan; diesen wird diejenige Menge anticholerösen agglutinierenden Serums zugesetzt", die den oben erwähnten Bedingungen entspricht. In den Versuchen werden die Röhrchen mit 1 Oese der verdächtigen Faeces infiziert und in einen Brutschrank bei 37° C gestellt. Sind in dem untersuchenden Material Choleravibrionen vorhanden, so beobachtet man nach 2—7 Stunden in der Kulturflüssigkeit zahlreiche kleine agglutinierte Klümpchen von Choleravibrionen, die sich im untersten Teil der Röhrchen niedersetzen.

Bocchia [253] hat die Versuche Bandis, und zwar mit von Alexinen befreiten Seris von Kaninchen, wiederholt. Er kommt zu dem Schlusse, daß diese technisch exakt ausgeführte Methode gute Resultate liefert. Er macht auf eine äußerst sorgfältige Titrierung der Sera und auf eine vollständige Beseitigung der Alexine aufmerksam. Trübungen des Substrats durch Keime der Darmflora oder durch das Material der Faecesemulsion erschweren die Beurteilung; auch kann zuweilen durch das Sichniedersetzen des Materials bei schleimigen Faeces Agglutination vorgetäuscht werden.

Die Verfahren von Ostolenghi und Bandi bedürfen noch weitgehender Prüfung, ehe ein endgültiges Urteil über ihre Zuverlässigkeit und Brauchbarkeit in der Praxis der Cholerodiagnostik gefällt werden kann.

Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der Agglutinationsprobe und des Pfeifferschen Versuches.

In denjenigen Fällen, wo eine Reinkultur von Cholerabakterien auf den Agarplatten nach 18 Stunden gewachsen ist, kann man derartige Kulturen direkt zur Anstellung der Agglutinationsprobe und des Pfeifferschen Versuches benutzen. Sind indessen außer den Cholerabakterien noch andere Mikroorganismen, vor allem Bacterium coli, in größerer Menge auf einer solchen Platte gewachsen, so empfiehlt es sich, falls es sich um erste Fälle handelt, Reinkulturen durch Abimpfung von isolierten Kolonien zu gewinnen und dann erst mit diesen Reinkulturen die Immunitätsreaktionen anzustellen. Wie schon bemerkt, sind derartige eingehende Untersuchungen, um die Echtheit

der Choleravibrionen unzweideutig zu beweisen, nur bei der Feststellung der ersten Fälle zu Beginn einer Epidemie notwendig. Während des Verlaufs einer Epidemie wird das Züchtungsverfahren und die orientierende Agglutinationsprobe im hängenden Tropfen im allgemeinen genügen.

Tabelle I.

Agglutinationsversuche mit normalem Kaninchenserum und Cholerakaninchenserum.

Bezeichnung der Kultur	Verdünnungen des normalen Serums 1/10	1/20	1/50	Verdünnungen des Choleraserums 1/10	1/20	1/50	1/100	1/500	1/1000	1/2000	1/5000	1/10 000	1/20 000	Pfeiffer-scher Versuch	Diagnose
...era Pfeiffer	o													positiv	Cholera
„ Hankin														„	„
...r Metschnikoff														negativ	keine Cholera
Nordhafen	o			o										„	„ „
Aegypten I	o													positiv	Cholera
„ II	o													„	„
„ III	o													„	„
„ IV	o													negativ	keine Cholera
„ V	o			o										„	„ „
„ VI	o													positiv	Cholera
„ VII														„	„
„ VIII														„	„
„ IX														„	„
„ X														negativ	keine Cholera
„ XI														positiv	Cholera
„ XII														negativ	keine Cholera
„ XIII	o													positiv	Cholera
„ XIV	o													„	„
„ XV	o													„	„
„ XVI	o													„	„
„ XVII	o													„	„
„ XVIII														„	„
„ XIX														„	„
„ XX	o													„	„
„ XXI	o													„	„
Maaßen														negativ	keine Cholera
El Tor I	o													positiv	Cholera
„ „ II	o													negativ	keine Cholera

Die Vibrionenkulturen Nordhafen, IV, V, X, XII, Maaßen, Tor II sind nicht wesentlich stärker vom Choleraserum agglutiniert, als vom normalen Serum derselben Tierart, während alle echten Cholerakulturen von dem spezifischen Choleraserum bis fast zur Titergrenze agglutiniert werden.

Bei der Choleradiagnose, wie sie auf Grund der Entdeckungen von Robert Koch auf seiner Choleraexpedition 1883 und der späteren Verhandlung auf der ersten und zweiten Cholerakonferenz 1884 und 1885 sich herausgebildet und feste Form sowie wissenschaftliche Anerkennung gefunden hatte, war auf die charakteristische Form

und das Aussehen der Kolonien in Gelatine großes Gewicht gelegt. Daneben galt die Cholerarotreaktion als ein differential-diagnostisches Mittel von Ausschlag. Mit der Erkenntnis der Feinheit und Zuverlässigkeit des Anreicherungsverfahrens, welches wir durch die ziel-

Tabelle II.

Serum hergestellt mit der echten Cholerakultur Nr. 5, Aegypten I (siehe vorige Tabelle), wird der quantitativen Agglutinationsprobe mit 30 verschiedenen Kulturen unterworfen. Die Vibrionenkulturen werden nicht, die sämtlichen echten Cholerakulturen dagegen spezifisch agglutiniert.

Lfd. Nr.	Bezeichnung der Kultur	Kultur 5 wird agglutiniert bis zur Verdünnung 1/10	1/20	1/60	1/100	1/200	1/600	1/1000	1/2000	1/5000	1/10 000	1/20 000	Bemerkungen
1	Cholera Pfeiffer												
2	„ Hankin												
3	Kultur Metschnikoff												
4	„ Nordhafen	o											
5	„ Aegypten I												
6	„ „ II												
7	„ „ III												
8	„ „ IV	o											
9	„ „ V	o											
10	„ „ VI												
11	„ „ VII												
12	„ „ VIII												
13	„ „ IX												
14	„ „ X												
15	„ „ XI												
16	„ „ XII												
17	„ „ XIII												
18	„ „ XIV	*tot*											*)
19	„ „ XV												
20	„ „ XVI	*tot*											*)
21	„ „ XVII												
22	„ „ XVIII												
23	„ „ XIX												
24	„ „ XX												
25	„ „ XXI												
26	„ Messina												
27	„ El Tor I												
28	„ „ „ II												
29	„ Moucha												
30	„ Maaßen	o											

bewußten Studien von R. Koch in dem Peptonverfahren kennen lernten, wurde dieses der diagnostischen Choleramethodik eingefügt. Die späteren Untersuchungen, bis auf die neuesten von Gotschlich & Kolle[193] während der letzten ägyptischen Epidemie angestellten, zeigten, daß das Gelatineplattenverfahren und die Indolreaktion die

*) Diese Kulturen sind der Kontrolle wegen in den Listen geführt. Sie waren in Aegypten isoliert, aber während des Transportes abgestorben; daher die Bezeichnung tot.

ihnen zuerkannte Bedeutung nicht in dem Maße besitzen. Auf die Heranziehung der Indolreaktion zu diagnostischen Zwecken ist deshalb mit Recht in dem Entwurf verzichtet worden. Die Gelatineplatte ist von großem Werte und kann zur Diagnosenstellung aus-

Tabelle III.

Kultur Nr. 5, Aegypten I, wird der quantitativen Agglutinationsprobe mit den aufgeführten Serumproben unterworfen. Diese Cholerakultur wird von sämtlichen echten Cholerasera spezifisch beeinflußt, nicht dagegen von den mit choleraähnlichen Vibrionen hergestellten Sera.

Lfd. Nr.	Bezeichnung des Serums	Kultur 5 wird agglutiniert bis zur Verdünnung											Bemerkungen
		1/10	1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000	1/5000	1/10 000	1/20 000	
1	Cholera Pfeiffer												
2	„ Hankin												
3	Kultur Metschnikoff	o											
4	„ Nordhafen												
5	„ Aegypten I												
6	„ „ II												
7	„ „ III												
8	„ „ IV												
9	„ „ V	o											
10	„ „ VI												
11	„ „ VII												
12	„ „ VIII												
13	„ „ IX												
14	„ „ X	o											
15	„ „ XI												
16	„ „ XII												
17	„ „ XIII												
18	„ „ XIV	*tot*											
19	„ „ XV												
20	„ „ XVI	*tot*											
21	„ „ XVII												
22	„ „ XVIII												
23	„ „ XIX												
24	„ „ XX												
25	„ „ XXI												
26	„ Messina												
27	„ El Tor I												
28	„ „ „ II	o											
29	„ Moucha												
30	„ Maaßen	o											

reichen, wenn in den direkt aus den verdächtigen Faeces oder dem Darminhalte gegossenen Platten sich die typischen Cholerakolonien in mehr oder weniger großer Menge finden. Ganz anders verhält sich die Sache aber, wenn die Kulturen auf Gelatine und Agar nicht direkt aus dem Untersuchungsmaterial, sondern aus der zur Anreicherung hergestellten Peptonvorkultur gewonnen werden. In diesem Falle können auch andere, zufällig in dem Ausgangsmaterial vorhandene saprophytische

Vibrionen, unter Umständen zusammen mit den Choleravibrionen, angereichert werden. Sämtliche Vibrionen, die wir kennen, sind Wasserbewohner und können mit dem Trinkwasser ebenso wie die Choleravibrionen in den Darm der Menschen gelangen. Entwickelt

Tabelle IV.

Vibrionenkultur Nr. 8, Aegypten IV (siehe Tabelle I, II und III). wird der quantitativen Agglutinationsprobe mit 30 verschiedenen Serumproben unterworfen. Diese Kultur wird von keinem einzigen der mit echten Choleravibrionen hergestellten Sera stärker, als von normalem Serum derselben Tierart beeinflußt.

Lfd. Nr.	Bezeichnung des Serums	Kultur 8, Aegypten IV, wird agglut. bis z. Verdünnung $^1/_{10}$	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$	$^1/_{100}$	$^1/_{200}$	$^1/_{500}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{2000}$	$^1/_{5000}$	$^1/_{10\,000}$	$^1/_{20\,000}$	Bemerkungen
1	Cholera Pfeiffer	O											
2	,, Hankin	O											
3	Kultur Metschnikoff	O											
4	,, Nordhafen	▨											
5	,, Aegypten I	O											
6	,, ,, II	O											
7	,, ,, III	O											
8	,, ,, IV	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨	▨			
9	,, ,, V	▨	▨	▨									
10	,, ,, VI	O											
11	,, ,, VII	O											
12	,, ,, VIII	▨											
13	,, ,, IX	O											
14	,, ,, X	O											
15	,, ,, XI	▨											
16	,, ,, XII	O											
17	,, ,, XIII	▨											
18	,, ,, XIV	*tot*											
19	,, ,, XV	O											
20	,, ,, XVI	*tot*											
21	,, ,, XVII	O											
22	,, ,, XVIII	O											
23	,, ,, XIX	O											
24	,, ,, XX	O											
25	,, ,, XXI	O											
26	,, Messina	O											
27	,, El Tor I	O											
28	,, ,, ,, II	O											
29	,, Moucha	O											
30	,, Maaßen	O											

sich ein Choleraprozeß bei Menschen, welche Wasser trinken, so kann man schon im Darme solcher Cholerakranken unter Umständen mit einer Vermehrung der Wasservibrionen neben den Choleravibrionen rechnen. Befunde, die während der letzten Choleraepidemie in Deutschland gemacht sind, vor allem aber die Ergebnisse der von Gotschlich, Kolle, Hetsch, Lentz, Otto[193] während der letzten ägyptischen Epidemie gemachten Untersuchungen haben bewiesen,

daß bei Benutzung der Peptonvorkultur, die andererseits ein unentbehrliches Hilfsmittel für eine sichere und fein arbeitende Choleradiagnose ist, häufiger als man früher annahm, choleraähnliche Vibrionen auf denjenigen Platten zur Ent-

Tabelle V.

Serum, hergestellt mit Kultur eines choleraähnlichen Vibrio, Nr. 8, Aegypten IV, wird der quantitativen Agglutinationsprobe mit 30 verschiedenen Kulturen unterworfen. Keine einzige der echten Cholerakulturen wird von dem Serum, das nur auf den homologen Vibrio wirkt, beeinflußt.

Lfd. Nr.	Bezeichnung des Serums	Kultur 9, Aegypten V, wird agglut. bis z. Verdünnung											Bemerkungen
		1/10	1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000	1/5000	1/10 000	1/20 000	
1	Cholera Pfeiffer	o											
2	„ Hankin												
3	Kultur Metschnikoff												
4	„ Nordhafen	o											
5	„ Aegypten I												
6	„ „ II												
7	„ „ III	o											
8	„ „ IV												
9	„ „ V												
10	„ „ VI	o											
11	„ „ VII												
12	„ „ VIII	o											
13	„ „ IX												
14	„ „ X												
15	„ „ XI												
16	„ „ XII												
17	„ „ XIII												
18	„ „ XIV	*tot*											
19	„ „ XV	o											
20	„ „ XVI	*tot*											
21	„ „ XVII	o											
22	„ „ XVIII	o											
23	„ „ XIX	o											
24	„ „ XX												
25	„ „ PXI												
26	„ Messina												
27	„ El Tor 1	o											
28	„ „ „ II	o											
29	„ Moucha	o											
30	„ Maaßen												

wickelung gelangen, welche aus den angereicherten Peptonröhrchen beschickt wurden. Diese choleraähnlichen Vibrionen, die natürlich auch in normalen oder diarrhöischen Faeces gelegentlich vorkommen und zur Anreicherung in Pepton gelangen können, wo es sich gar nicht um Cholerafälle handelt, lassen sich nur durch Heranziehung der Immunitätsreaktionen, im speziellen der Agglutinationsprobe, mit Leichtigkeit und Sicherheit erkennen, so bald man nur ein hochwertiges Choleraserum zur Hand hat. Wie Hetsch[382] feststellen

konnte, gewinnen die Choleravibrionen, wenn sie mit gleichen Mengen von choleraähnlichen Vibrionen in Peptonwasser ausgesät werden, fast stets die Oberhand, und können, wie Hetsch betont, fast nie übersehen werden, wenn man nur daran festhält, daß stets eine größere Anzahl von Kolonien von der Agarplatte der orientierenden Agglutinationsprobe unterworfen werden. In der Praxis werden nur in den seltensten Fällen choleraähnliche Vibrionen in großer Menge neben den Choleravibrionen vorhanden sein. Die Tabellen II bis V lassen diese Spezifizität der Agglutinationsreaktionen mit voller Eindeutigkeit erkennen.

Dieses hochwertige Choleraserum wird im Institut für Infektionskrankheiten hergestellt, vgl. Kolle[192]. Die Herstellung eines solchen Serums an einer Zentrale ist absolut notwendig, damit Garantie und Kontrolle dafür vorhanden sind, daß das zu benutzende Serum auch wirklich ein hochwertiges Choleraserum ist, welches mit echten Cholerakulturen hergestellt ist und demgemäß nur auf diese spezifisch einwirken kann.

Die Bestimmung des bakteriolytischen Titers wird an Meerschweinchen von 200 g Gewicht vorgenommen. Als Verdünnungsflüssigkeit dient die gewöhnliche Nährbouillon. Als Grenz- oder Titerdosis für das bakteriolytische Serum gilt diejenige niedrigste Dosis, welche gerade noch genügt, um 1 Oese der hochvirulenten 18-stündigen Cholerakultur (d. h. einer solchen Kultur, von der die Dosis letalis minima bei intraperitonealer Injektion $^1/_{10}$ Oese beträgt) zu paralysieren. Diese Wirkung ist vorhanden, wenn die sämtlichen mit dem Serum injizierten Vibrionen nach 1 Stunde in Kügelchen aufgelöst sind und wenn das betreffende Tier am Leben bleibt (Marx[114a]).

Die Wertbestimmung des agglutinierenden Serums geschieht in der Weise, daß abgestufte Mengen desselben in je 1 ccm Flüssigkeit aufgeschwemmt mit je 1 Oese einer 18-stündigen Agarkultur vermischt werden. Als Agglutinationstiter gilt diejenige Grenzdosis des Serums, welche gerade noch genügt, um in 1 ccm 0,8-proz. NaCl-Lösung aufgeschwemmt, 1 Oese einer 18-stündigen virulenten Cholerakultur innerhalb einer Stunde, bei Aufbewahrung im Thermostaten von 37° C, zur Häufchenbildung, die mit bloßem Auge sichtbar sein muß, zu bringen.

Da in flüssigem Serum, mag dasselbe durch mehrmalige Erwärmung auf 56° C oder durch Zusatz eines Antisepticums haltbar gemacht sein, regelmäßig eine Dissoziation der darin enthaltenen spezifischen Stoffe, namentlich der Agglutinine, eintritt, ist es notwendig, das Serum, nachdem sein Wert genau bestimmt worden ist, vorsichtig einzutrocknen. Dieses eingetrocknete Serum verliert in braune Glasfläschchen eingeschlossen selbst nach monatelanger Aufbewahrung seinen Titer nicht.

Die Abschnitte II und III der Anleitung legen der Agglutinierbarkeit einer Kultur durch ganz geringe Dosen hochwertigen Serums ein entscheidendes Gewicht bei: mit Recht. Denn wenn schon durch die ersten Untersuchungen von Gruber & Durham, Pfeiffer und Kolle u. a. die Spezifizität der Agglutinationswirkung des hochwertig agglutinierenden Choleraserums dargetan war, so haben Untersuchungen von E. Gotschlich und Kolle[193] gezeigt, daß eine Prüfung aller mittelst des Peptonverfahrens gezüchteten Kolonien notwendig ist, wenn man nicht den schwersten Irrtümern

verfallen will. Von größter Wichtigkeit bei Ausführung der Agglutinationsversuche ist aber die Anstellung von Kontrollen mit normalem Serum derselben Tierart, sowie mit der Verdünnungsflüssigkeit d. i. der 0,8-proz. NaCl-Lösung allein, sowie endlich mit einer Choleratestkultur und dem benutzten Testserum. Bei den Kontrollversuchen der Agglutination ist an die Beobachtung von Friedberger & Luerssen[234] zu erinnern, daß gelegentlich den frisch aus dem Körper gezüchteten Kulturen die Fähigkeit der Spontanagglutination mit physiologischer NaCl-Lösung (Pseudoagglutination) innerhalb der ersten 12—24 Stunden nach der Isolierung zukommt. Bei älteren oder umgezüchteten Kulturen verschwindet diese Eigentümlichkeit, die keineswegs konstant ist, aber wieder.

Die Agglutinationsprobe kann auch zur retrospektiven Diagnose „Cholera" verwandt werden. Damit hier keine Irrtümer vorkommen, sei kurz verwiesen auf einige Arbeiten, die sich mit der Agglutinationsfähigkeit des Serums von Cholerakranken, -genesenen und der serumbehandelten Cholerakranken befassen. Schirnoff[260] fand bei genesenen Cholerakranken wie bei Vaccinierten (8 bis 10 Tage nach der letzten Injektion) einen höheren Agglutinationstiter als bei Gesunden. Bei mit dem Schurupow-Serum behandelten Cholerakranken konnte Kopp[259] einen Agglutinationswert des Serums bis zum Titer 1:100 konstatieren. Diese Agglutinationsfähigkeit trat sofort nach der Seruminjektion ein, um am 10. Tage nach der Injektion, wie es bei der durch Serum übertragenen passiven Immunität zu erwarten ist, zu verschwinden. Bei den meisten mit Serum behandelten Kranken trat die Erhöhung des Agglutinationstiters erst am 10. Tage nach Beginn der Erkrankung auf. Diese aktive Agglutination war jedoch unbeständig. Nach Swenson[258] werden Agglutinine nur in einem Drittel der Fälle im Blute Cholerakranker und im allgemeinen nur bis zu einer Serumverdünnung von 1:50 nachgewiesen.

Voraussetzung für die Anstellung der Agglutinationsprobe ist, daß ein in derartigen diffizilen Untersuchungen geübter Bakteriologe sie ausführt, und zwar mit einem zuverlässigen hochwertigen Serum. Bei Erfüllung aller dieser Bedingungen und Beobachtung der genannten Vorsichtsmaßregeln gewährleistet die in der Anleitung empfohlene Methode für die praktischen Verhältnisse alles, was erforderlich ist: Sicherheit, Schnelligkeit und Einfachheit. Der Vorzug, den die Heranziehung der Agarplatte in Verbindung mit der Peptonmethode als Züchtungsmedien an erster Stelle bietet, liegt gegenüber der vorwiegenden Benutzung der Gelatineplatte in der objektiven Sicherheit, welchen die an den Agarkolonien leicht auszuführende Agglutination bietet, während bei der Beurteilung der Beschaffenheit von Kolonien in Gelatine doch subjektive Ansichten eine mehr oder weniger große Rolle spielen. Viele choleraähnliche Vibrionen können durch die Gelatineplatte nicht von den echten Choleravibrionen differenziert werden. Die Agglutinationsprobe, deren praktische Brauch- Rolle spielen. Die Agglutinationsprobe, deren praktische Brauchbarkeit und strenge Spezifizität (es sei hier ausdrücklich auf die Tabellen II—V verwiesen) sicher erwiesen ist, wird, wenn nötig, eine Ergänzung und Bestätigung durch den Tierversuch mittelst der Wirkung der spezifischen Bakteriolysine erfahren. Untersuchungen, welche im Institut für Infektionskrankheiten mit den während der ägyptischen Epidemie des Jahres 1902 und der deutschen

Epidemie 1905 gewonnenen Kulturen angestellt wurden, ergaben stets eine völlige Uebereinstimmung zwischen den Resultaten der Agglutinationsprobe und des mittelst Bakteriolysinen angestellten Tierversuchs, so daß also eine Probe, die Agglutination, ausreichend erscheinen könnte. Trotzdem wird es sich empfehlen, den Pfeifferschen Versuch für Zwecke der Diagnose bei besonders wichtigen Feststellungen beizubehalten, schon deshalb, weil in solchen Fällen eine Bestätigung der einen Reaktion durch eine zweite wünschenswert ist.

Differenzierung der Choleravibrionen von den choleraähnlichen mit Hilfe der Komplementablenkung.

Das Phänomen der Komplementablenkung wurde im Jahre 1900 zuerst von Bordet & Gengou[241] beobachtet und beschrieben. Nach weiterer Vervollkommnung der Methodik durch M. Neisser, Sachs & Wechsberg[278] wurde sie bei den verschiedensten Infektionskrankheiten, Meningitis, Typhus und in neuerer Zeit bei Tuberkulose, Syphilis und auch bei den Choleravibrionen verwertet. Es ist versucht, diese Methodik der Komplementablenkung (Bordet & Gengou[241]) zur Trennung der echten Choleravibrionen von den choleraähnlichen Vibrionen zu verwenden. Wenn auch mit Rücksicht auf die verschiedenen schon erprobten Differenzierungsverfahren, namentlich mit Hilfe des Pfeifferschen Versuches und der Agglutination kein Bedürfnis für eine derartige Reaktion bei Cholera vorliegt, so war es doch aus wissenschaftlichen Gründen notwendig, sie auch bei den Vibrionen näher zu studieren. Die Autoren, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben, wendeten nicht immer die gleiche Methodik des Nachweises der Komplementablenkung an. Auf diese Methodik soll hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Es sei vielmehr auf die einschlägigen Kapitel des II. und III. Bandes dieses Handbuches verwiesen. Nur auf die prinzipielle Forderung, daß beweisende Resultate allein mit einer quantitativ arbeitenden Versuchsanordnung, zahlreichen Kontrollen und bei Benutzung genau titrierter Ingredienzien erhalten werden können, sei hingewiesen. In dieser Beziehung gilt alles das für diese Methodik, was im Besonderen für die Wassermannsche Reaktion (siehe diese) gesagt ist. Die in den folgenden Arbeiten zutage tretenden Differenzen beruhen zum größten Teil auf Unterschieden, bezw. Mängeln in der Technik oder der benutzten Ingredienzien.

Schütze[250] versuchte echte Cholerastämme von den choleraähnlichen Vibrionen durch die Komplementbindungsreaktion zu differenzieren. Er benutzte aus Cholera-Agarkulturen hergestellte Schüttelextrakte als Antigen. Aus seinen Versuchsreihen zieht Schütze den Schluß, daß eine „sichere und einwandsfreie Unterscheidung zwischen dem echten Choleravibrio und den choleraähnlichen Vibrionen“ nicht durch die Komplementablenkung erbracht werden könne. Nach Markl[252] soll der Rezeptorenapparat der Choleravibrionen von dem der El-Tor-Vibrionen verschieden sein; denn bei keinem der El-Tor-Vibrionenstämme gelang es, Komplementablenkung mit Choleraimmunserum zu erzielen. Als Antigen verwendete Markl[252] eine Vibrionenaufschwemmung (20-stündige Agarkulturen in 0,9-proz. Kochsalzlösung). Diese Angaben von Markl[252] sind durch die ausgedehnten Versuche von Neufeld & Haendel[226] widerlegt; Markl[252] kann nur durch Versuchsfehler zu diesem Schluß gekommen sein. Denn auch die aktive Immunisierung ergibt, daß der Rezeptorenapparat der Tor-Vibrionen mit demjenigen der Choleravibrionen identisch ist (Kolle & Meinicke[197]).

Ruffer & Crendiropoulo[225] untersuchten die El-Tor-Vibrionen mittelst der Komplementablenkung. Sie arbeiteten nach folgenden beiden Methoden.

Bei der ersteren wurde eine Agarkultur der Vibrionen in 2,0 Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 0,2 davon (also über 1 Oese Kultur) mit 0,6 inaktiviertem

spezifischen Serum und 0,1 Kaninchenkomplement versetzt. Nach 4- bis 5-stündigem Stehenlassen der Mischung bei Zimmertemperatur wurden die sensibilisierten Blutkörperchen (1 Teil gewaschene Ochsenblutkörperchen, 2 Teile inaktiviertes Antiochsenblutserum) hinzugefügt. Das Resultat wurde nach drei Stunden abgelesen. Als Kontrolle diente ein Röhrchen, in dem das spezifische Choleraserum durch Normalserum ersetzt war (Bordet & Gengou[241]).

Nach der von Dopter angegebenen Methode wurden je 1 ccm (20 Tropfen) Choleraserum mit 3—5 Tropfen Komplement und 6 Tropfen der Bacillenemulsion gemischt und wiederum nach 4—5 Stunden 2 Tropfen sensibilisierte Blutkörperchen zugefügt. Kontrollen wurden mit Normalserum statt mit Choleraserum angesetzt.

Obgleich Ruffer[225] und seine Mitarbeiter nicht genau quantitativ arbeiteten, halten sie sich doch auf Grund ihrer Versuche für berechtigt, die Behauptung aufzustellen, daß die als El-Tor-Vibrionen bezeichneten echten Cholerakulturen mit einem echten Choleraserum, mit dem andere frisch aus Cholerakranken isolierte Cholerakulturen Komplementbindung ergaben, keine spezifische Komplementverankerung ergeben hätten und deshalb keine Cholerakulturen seien. Da die El-Tor-Vibrionen alle anderen Immunitätsreaktionen mit Choleraserum in positivem Sinne geben, so ist die Frage der Komplementbindung bei diesen Kulturen von großer prinzipieller Bedeutung. Sie wurde deshalb eingehend von Neufeld & Haendel[226] studiert. Es erwies sich diesen Autoren direkt unmöglich, mit lebender Kultur (El-Tor- und stark hämolytischen Cholerastämmen) Ablenkungsversuche anzustellen, da meist nach einer Stunde schon in allen Röhrchen mit lebendem Kulturmaterial Hämolyse eintrat. Aber bei Anwendung abgetöteter Kulturmengen ($^1/_2$ Stunde bei 70° gehalten) zeigte es sich, daß die Komplementbindung in gleicher Weise wie durch die lebenden Vibrionen erfolgte. Neufeld & Haendel[226] stellten die Versuche folgendermaßen an:

$^1/_5$ Oese einer 24-stündigen Agarkultur (aufgeschwemmt in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung) wurde in den Röhrchen mit der doppelten Menge des spezifischen Serums und Komplement (anfangs nahmen sie Kaninchen-, später Meerschweinchenkomplement) gemischt, dann die Röhrchen mit Kochsalzlösung genau auf das doppelte Volumen gefüllt. Nach 1 Stunde wurden sie scharf zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit bis zur Hälfte des Gesamtvolumens abgehoben und mit dem hämolytischen System versetzt.

Auf Grund ihrer sehr eingehenden genau quantitativen und mit allen Kontrollen ausgeführten Untersuchungen kommen Neufeld & Haendel[226] zu gerade entgegengesetzten Urteilen wie Ruffer. Sie fanden, daß „die El-Tor-Vibrionen auch beim Ablenkungsversuch auf spezifische Cholerasera ebenso wie echte Cholerabacillen reagieren. Zuweilen findet eine vollkommene quantitative Uebereinstimmung statt, in anderen Fällen ist die Ablenkung etwas geringer, mitunter aber auch stärker wie bei einzelnen Cholerastämmen. Durchaus entsprechende quantitative Schwankungen erhält man aber auch, wenn man verschiedene authentische Cholerastämme miteinander vergleicht."

Eine neuere Arbeit von Haendel[255] rechtfertigt den auch von anderen Autoren vertretenen Standpunkt, daß die komplementablenkenden Stoffe nicht mit den Ambozeptoren identisch, sondern Stoffe eigener Art sind. Die ablenkende Wirkung eines Choleraserums ist nicht allein von seinem Ambozeptorgehalte abhängig. Haendel kam bei weiteren Untersuchungen über diese Frage deshalb zu dem Schlusse, daß die Prüfung eines Immunserums auf seinen Ambozeptorgehalt mittelst der Komplementablenkung nicht auf sicheren theoretischen Grundlagen beruht. Die von Haendel angewandte Methodik war die übliche: $^1/_5$ Oese virulenter Kultur, die 1 Stunde bei 60° gehalten war, wurde zusammengebracht

mit fallenden Dosen spez. Choleraserums und Komplement 0,1 (Meerschweinchen); 1 Stunde Brutschrank, hinzugefügt wurde dann das hämolytische System [1,0 ccm gewaschene Hammelblutkörperchen 1:20 und 0,002 Ambozeptor (Kaninchenantihammelblutserum)]. Nach 24 Stunden wurde das Ergebnis der Hämolyse abgelesen.

Versuche über die Differenzierung der Choleravibrionen von den choleraähnlichen Vibrionen mittels der Komplementablenkung wurden ferner von de Besche & Kon[256], welche die Versuche von Neufeld & Haendel[226] durchaus bestätigten, vorgenommen. Das Antigen wurde von Besche & Kon[256] aus 18 Stunden alten Vibrionenkulturen hergestellt. Diese wurden mit Aqu. dest. abgeschwemmt, 1 Stunde bei 60° erhitzt, 24 Stunden geschüttelt, dann die Bakterienleiber durch Zentrifugieren entfernt. Es zeigte sich in den so angestellten Versuchen, daß Choleraextrakt mit Choleraserum Komplement bindet, und zwar ein und dasselbe Serum in verschieden starkem Maße mit verschiedenen Stämmen echter Choleravibrionen. Durch die Komplementbindungsmethode ließen sich die El-Tor-Vibrionen von Cholera nicht unterscheiden. Choleraserum zeigt mit den Extrakten verschiedener Nicht-Choleravibrionen keine Komplementbindung, ebensowenig wie Choleraextrakt mit Vibrionenserum. Vibrionenextrakt zeigt mit dem homologen Serum von Vibrionen Komplementablenkung.

In einer neueren Arbeit von Bocchia[253] wird kurz von seinen Versuchen über Komplementablenkung bei Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen berichtet. Er fand Komplementablenkung nur bei Choleravibrionen und nie bei choleraähnlichen Vibrionen, „vorausgesetzt, daß Sera hohen spezifischen Wertes benutzt werden".

Ueberblicken wir diese Arbeiten, so ergibt sich zunächst, daß für die Praxis der Choleradiagnostik die Ablenkungsmethode nicht so brauchbar ist wie die anderen Immunitätsreaktionen (Agglutination, Bakteriolyse, aktive Immunität). Die Methodik ist komplizierter und gibt an sich nicht so starke spezifische Ausschläge wie die bewährten Immunitätsreaktionen. In richtiger Weise ausgeführt, liefert sie aber einen weiteren Beweis für die Spezifizität der Immunitätsreaktionen. Denn die Komplementbindung gab in den sorgfältigen Untersuchungen von Neufeld & Haendel[226], Haendel[255], Besche & Kon[256] mit dem Ausfall der biologischen Reaktion identische Resultate und liefert auch hier neue Stützpunkte für die Annahme, daß die sogenannten El-Tor-Vibrionen echte Choleravibrionen, allerdings mit gewissen Eigenschaften sind, die durch Mutation oder Variation entstanden und von denen typischer Cholerakulturen bis zu einem gewissen Grade abweichend sind. Namentlich kann durch die negativen Resultate von M. A. Ruffer[225] und seinen Mitarbeitern sowie durch die Arbeiten von Schütze[250] und Markl[252] die Zuverlässigkeit der positiven Resultate der anderen Autoren, die mit allen Kontrollen und quantitativ gearbeitet hatten, ebensowenig erschüttert werden, wie die Zuverlässigkeit der namentlich von Pfeiffer, Kolle, E. Gotschlich, Hetsch, Otto, Lentz[193] begründeten Spezifizität der Agglutination und der Pfeifferschen Versuche bei Cholera.

Spezifizität der Immunitätsreaktionen und die El-Tor-Cholerakulturen.

Die Frage nach der Zuverlässigkeit der serumdiagnostischen Methoden und der aktiven Immunisierungsverfahren für die Identifizierung von Mikroorganismen im allgemeinen und von

Vibrionen im besonderen ist durch eine Anzahl neuerer Arbeiten über die sog. El-Tor-Kulturen wieder aufgerollt worden. Diese Kulturen wurden von F. Gotschlich[64] im Darm von Pilgerleichen gefunden, die keine Erscheinungen der Cholera hatten, wohl aber an chronischer Dysenterie litten. Die El-Tor-Kulturen besaßen morphologisch und biologisch, wie die eingehenden Untersuchungen von F. & E. Gotschlich, Gaffky, Kolle & Meinicke, Neufeld & Haendel zeigten, alle Eigenschaften des echten Choleravibrio. Sie werden nicht nur ebenso wie echte Cholerakulturen durch ein hochwertiges Choleraserum bis zur Titergrenze agglutiniert, sondern auch im Pfeifferschen Versuch wie echte Cholerastämme typisch beeinflußt. Sera, mit diesen Kulturen hergestellt, verhielten sich bezüglich der Immunitätsreaktionen wie echte Cholerasera. Tiere, die teils mit den El-Tor-Kulturen, teils mit echten Cholerakulturen immunisiert waren, zeigten eine wechselseitige, aktive Immunität von langer Dauer.

Auch die Komplementbindungsmethode und die Untersuchungen vermittelst der Bakteriotropine ergab, wie Neufeld zeigte, für El-Tor-Kulturen das gleiche Verhalten, wie es echte Cholerakulturen aufwiesen.

Gegenüber diesen Feststellungen, auf Grund deren von einer Anzahl von Immunitäts- und Choleraforschern wie Gaffky, R. Pfeiffer, Kolle, E. Gotschlich u. a. diese Kulturen als echte Cholerastämme anerkannt waren, wurde nun von Kraus und seinen Mitarbeitern, sowie von M. A. Ruffer die Choleranatur der sog. El-Tor-Vibrionen bestritten. Kraus wies namentlich darauf hin, daß sich die El-Tor-Kulturen von den anderen Cholerakulturen prinzipiell unterschieden, und zwar durch die Bildung von Hämolysinen in flüssigen Kulturen und durch die hämolytische Wirkung auf Blutkörperchen in der Agarplatte bei 37° C.

Ferner sollen die El-Tor-Kulturen nach Kraus lösliche filtrierbare Gifte in jungen Peptonkulturen bilden, die Kaninchen bei intravenöser Injektion akut töten. Kraus will bei echten Choleravibrionen derartige Gifte nicht nachgewiesen haben. Ruffer und seine Mitarbeiter, namentlich Crendiropoulo, schließen sich dieser Krausschen Auffassung an. Es würde, wenn die Kraus-Rufferschen Annahmen ohne Einschränkung zu Recht beständen, die ganze Lehre von der Spezifizität der Immunitätsreaktionen und ihre diagnostische Brauchbarkeit einen argen Stoß erhalten. Bis auf weiteres können die Kraus-Rufferschen Behauptungen nicht uneingeschränkt als stichhaltig anerkannt werden. Die Mehrzahl der Forscher hat sich namentlich auf den von Gaffky, Pfeiffer, Kolle und E. Gotschlich bezüglich der praktischen Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit der Immunitätsreaktionen für die Choleradiagnostik eingenommenen Standpunkt der strengen Spezifizität gestellt, und zwar aus folgenden Gründen:

Es kann nicht mehr daran gezweifelt werden, wie man aus den Untersuchungen von Kolle & Meinicke[197], Neufeld & Haendel[226], Haendel[255], v. Raven & Mühlens[271] und Huntemüller[244] ersieht, daß echte Cholerakulturen vorkommen, die Hämolyse bilden, wenn auch nicht immer so stark wie die echten El-Tor-Kulturen. Es handelt sich also bei der Hämolysinbildung nicht um qualitative Differenzen, sondern um quantitative.

Das gleiche ist offenbar auch der Fall bezüglich des Auftretens von filtrierbaren Toxinen. Auch hier haben ja eine Anzahl Forscher bei zweifellos echten Cholerastämmen eine hohe Toxizität von jungen Cholera-Bouillon- oder Peptonkulturen nachgewiesen. Und Kraus steht ja selbst auf dem Standpunkte, daß die mit den Giften der El-Tor-Kulturen gewonnenen antitoxischen Sera die Toxine echter Cholerakulturen neutralisieren. Denn die von Kraus in die therapeutische Praxis eingeführten Cholerasera waren zum Teil mit den Giften der El-Tor-Vibrionen hergestellt.

Das, was also von Kraus und Ruffer bezüglich der experimentellen Tatsachen für qualitative Differenzen, die eine Abgrenzung der Species ermöglichen, betrachtet wird, reduziert sich demnach auf quantitative Unterschiede, wie wir sie ja sonst bei Stämmen und Rassen ein und derselben Species von Mikroorganismen finden. Es gibt z. B. bei den Diphtheriekulturen Stämme, die fast gar kein lösliches Toxin bilden, wo andere Stämme hochgiftige Filtrate in denselben Nährmedien innerhalb derselben Wachstumszeiten erzeugen. Auch bei anderen Mikroorganismen kommen solche Differenzen bei verschiedenen Rassen und sogar zeitliche Schwankungen bei ein und derselben Rasse vor.

Kraus und Ruffer haben bei ihren Deduktionen die Frage der Mutation und Anpassung nicht genügend berücksichtigt. Je mehr diese Fragen in neuerer Zeit studiert werden, desto mehr wird es klar, wie weit verbreitet diese biologischen Vorgänge auch bei den Mikroorganismen sind. Wenn man die Spezifizität der Immunitätsreaktionen anzweifeln und die darauf basierende Choleradiagnostik als unzuverlässig hinstellen will, so muß man zuerst den Beweis erbringen, daß hämolytische Wirkung gegenüber bestimmten Blutarten, Giftbildung in flüssigen Kulturen und Verlust der Virulenz für den Menschen bei den Choleravibrionen nicht als Anpassungs-, Degenerations-, Mutationserscheinung vorkommen.

Dieser Beweis ist von Kraus[272], Ruffer[225] und Crendiropoulo[204] und den anderen den Standpunkt dieser Forscher vertretenden Autoren nicht erbracht worden. Die zu einem großen Teil auf den Immunitätsreaktionen aufgebaute Choleradiagnostik steht also auch jetzt noch wissenschaftlich auf völlig gesichertem Boden, wie sich praktisch bewährt hat.

Praktische Anleitung zur Choleradiagnostik.

Die Versendung von choleraverdächtigem Material zwecks bakteriologischer Untersuchung an die für derartige Untersuchungen eingerichteten und ausgerüsteten Laboratorien soll, wenn möglich, in Eisverpackung geschehen. Man muß bei der Entnahme des Materials, welches in sterilen Gefäßen zu versenden ist, stets daran denken, daß die Cholerabakterien sehr empfindlich gegen Desinfektionsmittel sind, und muß sich bei der Probeentnahme deshalb stets vergewissern, daß die zum Auffangen der Dejekte bestimmten Gefäße nicht mit desinfizierenden Flüssigkeiten ausgespült sind. Auch das Spülen der Gefäße mit Wasser ist wegen der Gefahr, daß choleraähnliche Vibrionen in das Gefäß gelangen könnten, zu vermeiden. Bei Choleraleichen genügt die Einsendung von zwei bis drei Darmschlingen, welche man, nach doppelter Unterbindung des Darmes auf beiden Seiten, herausschneidet. Sehr empfehlenswert ist es, diesen Proben gleich an Ort und Stelle aus dem Material hergestellte

Deckglaspräparate beizulegen, wie es Günther[76a] empfohlen hat. Denn aus derartigen Deckglaspräparaten läßt sich häufig die Diagnose schon ohne weiteres stellen, während die Präparate, welche nach dem Empfang einer Sendung aus dem Material hergestellt sind, häufig die Stellung einer Diagnose nicht mehr ermöglichen, weil die Kommabacillen zum großen Teil darin zugrunde gegangen und von anderen Bakterien überwuchert sind (siehe auch Marx[114a]).

Zur Untersuchung von Wasserproben auf Cholerabakterien genügt die Verarbeitung so kleiner Mengen, wie sie bei der Untersuchung von Faeces ausreicht, nicht. Denn in dem Trink- und Flußwasser, in welches Cholerainfektionsstoffe hineingekommen waren, sind die Choleravibrionen ja stets rasch und bald verteilt. Nur ausnahmsweise wird es gelingen, durch Verarbeitung derartigen Wassers in Gelatineplatten, die man mit 1—$1^1/_2$ ccm der verdächtigen Wasserproben beschickt, die Choleravibrionen nachzuweisen.

Im allgemeinen ist die Verarbeitung größerer Wassermengen notwendig, und man verfährt am besten nach einer von Flügge & Bitter[52] angegebenen Vorschrift. Das zu untersuchende Wasser, ca. 1 Liter, wird auf 10—12 Erlenmeyersche Kölbchen in Mengen von 100 ccm verteilt. Diesen Kölbchen setzt man je 10 ccm einer sterilen Peptonstammlösung zu, welche aus 850 Teilen Wasser, 100 Pepton, 50 Kochsalz besteht*). Man verwandelt also das zu untersuchende Wasser durch den Zusatz der sterilen Peptonlösung in ein 1-proz. Peptonwasser. Die so behandelten Kölbchen werden in dem Brutschrank bei 37° C 18 Stunden lang gehalten. Nach 18 Stunden werden von der Oberfläche jedes Kölbchens mikroskopische Präparate hergestellt. Von denjenigen Kölbchen, an deren Oberfläche nach Ausweis des mikroskopischen Präparates die meisten Vibrionen vorhanden sind, werden Agarplatten angelegt. Etwaige verdächtige Vibrionenkolonien, die sich dann auf den beschickten Platten entwickeln, werden auf Agarröhrchen zwecks Gewinnung von Reinkulturen weiter verimpft. Mit den Reinkulturen werden die weiteren Differenzierungsmethoden angestellt, namentlich Immunitätsreaktionen, um zu entscheiden, ob es sich um die echten Cholerabakterien handelt oder um die sogenannten choleraähnlichen Bakterien, deren es im Wasser eine große Menge gibt. Viele der letzteren kann man von vornherein ausschalten durch Anstellung der orientierenden Agglutinationsprobe. Im Jahre 1909 erschien eine Arbeit von Barrenscheer[257], die die von Zlatogoroff[239] gemachte Beobachtung bestätigt, daß das Vermögen der Agglutinierbarkeit von Choleravibrionen durch längeren Aufenthalt im Wasser bedeutend herabgesetzt wird, aber nicht so stark, daß hochwertig agglutinierende Sera nicht brauchbare Resultate zur Identifizierung solcher Kultur gäben. Nur diejenigen Vibrionen, welche agglutiniert sind, werden nachher in den weiteren Differenzierungsverfahren bearbeitet. Bei der Identifizierung von Vibrionen, welche aus Wasserproben gezüchtet sind, kann nicht sorgfältig genug verfahren werden. Nur, wo sämtliche Kennzeichen, namentlich die bakteriolytische Immunitätsreaktion und die Agglutinationsprobe positiv ausfallen, kann die Diagnose „Choleravibrio" abgegeben werden.

---

*) Die hiervon abweichende Zusammensetzung der Peptonstammlösung, wie sie in der neuen Anleitung vorgesehen ist, gibt auch sehr gute Resultate. Zur Anstellung der Cholerarotreaktion eignet sich diese Peptonlösung nicht.

Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle*).

I. Untersuchungsverfahren.

1. Mikroskopische Untersuchung
   a) von Ausstrichpräparaten (wenn möglich von Schleimflocken), Färbung mit verdünnter Karbolfuchsinlösung (1:9);
   b) eines hängenden Tropfens, anzulegen mit Peptonlösung, sofort und nach halbstündigem Verweilen im Brutschrank, bei 37° frisch und gefärbt zu untersuchen.
2. Gelatineplatten.
   Menge der Aussaat eine Oese (womöglich eine Schleimflocke), zu den Verdünnungen je 3 Oesen. Zwei Serien zu je 3 Platten anlegen, nach 18-stündigem Verweilen im Brutschranke bei 22° bei schwacher Vergrößerung zu untersuchen, Klatsch-, eventuell Ausstrichpräparate und Reinkulturen herstellen.
   [Wegen Zubereitung der Gelatine s. Anhang No. 1.]
3. Agarplatten**).
   Menge der Aussaat eine Oese, mit welcher die Oberflächen von 3 Platten bestrichen werden. Zur größeren Sicherheit ist diese Aussaat doppelt anzulegen. Es kann auch statt dessen so verfahren werden, daß eine Oese des Aussaatmaterials in 5 ccm Fleischbrühe verteilt und hiervon je 1 Oese auf je 1 Platte übertragen wird; in diesem Falle genügen 3 Platten. Nach 12—18-stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° untersuchen wie bei 2.
   [Wegen Zubereitung des Agar s. Anhang No. 2.]
4. Anreicherung mit Peptonlösung
   a) in Röhrchen mit je 10 ccm Inhalt. Menge der Aussaat eine Oese, Zahl der Röhrchen 6; nach 6-, 12- und 24-stündigem Verweilen im Brutschranke bei 37° mikroskopisch zu untersuchen; bei Entnahme der Probe darf das Röhrchen nicht geschüttelt werden; von einem Röhrchen, welches am meisten verdächtig ist, Cholerabakterien zu enthalten, werden für die weitere Untersuchung mit je einer von der Oberfläche der Flüssigkeit entnommenen Oese 3 Peptonröhrchen geimpft und je eine Serie Gelatine- und Agarplatten angelegt. Die Peptonröhrchen sind vor der Impfung im Brutschrank bei 37° vorzuwärmen;
   b) im Kölbchen mit 50 ccm Peptonlösung. Menge der Aussaat 1 ccm Kot, Zahl der Kölbchen 1; nach 6-, 12- und 24-stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° zu untersuchen wie bei a.
   [Wegen Zubereitung der Peptonlösung s. Anhang No. 3.]
5. Anlegung von Reinkulturen.
   Dasselbe erfolgt in der bekannten Weise, am besten von der Agarplatte aus, durch Fischen und Anlegen von Gelatinestichkulturen und Kulturen auf schräg erstarrtem Agar.
6. Prüfung der Reinkulturen
   a) durch Prüfung der Agglutinierbarkeit;
   [S. Anhang No. 4.]
   b) durch den Pfeifferschen Versuch.
   [S. Anhang No. 5.]

II. Gang der Untersuchung.

1. Bei dem ersten Krankheitsfall an einem Orte.
   Es sind sämtliche Verfahren anzuwenden, und zwar in folgender Reihenfolge: 1) Impfung der Peptonröhrchen, 2) Herstellung der mikroskopischen Präparate, 3) Anfertigung von Gelatine- und Agarplatten, 4) Untersuchung der mikroskopischen Präparate, 5) Herstellung von Reinkulturen, 6) Prüfung derselben vermittelst des Agglutinations- sowie des Pfeifferschen Versuchs.

---

*) Erlasse des Preußischen Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinalangelegenheiten, betreffend Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle, vom 6. November 1902, 12. September 1904 und 21. März 1907.

**) Die Agarplatten müssen, ehe sie geimpft werden, eine halbe Stunde bei 37° im Brutschrank mit der Fläche nach unten offen gehalten werden.

2. Bei den weiteren Krankheitsfällen ist ebenso wie bei den ersten Fällen zu verfahren, jedoch sind statt 6 nur 3 Peptonröhrchen, statt je zwei nur je eine Serie der Gelatine- und Agarplatten, statt letzterer eventuell auch Röhrchen mit schräg erstarrtem Agar zu impfen. Prüfung der verdächtigen Kolonien vermittelst des Agglutinationsversuchs.
3. Bei Ansteckungsverdächtigen und bei Genesenen.
Die mikroskopische Untersuchung fällt fort, falls nicht die Ausleerungen choleraartig sind. Statt der 6 Peptonröhrchen 1 Peptonkölbchen (s. I 4b). Von da aus Anlegen je einer Serie Gelatine- und Agarplatten. Prüfung der verdächtigen Kolonien vermittelst des Agglutinationsversuchs. Sonst wie bei 2.
4. Wasseruntersuchung.
Mindestens 1 Liter des zu untersuchenden Wassers wird mit 1 Kölbchen (100 ccm) der Peptonstammlösung versetzt und gründlich durchgeschüttelt; dann in Kölbchen zu je 100 ccm verteilt und nach 8- und 12-stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° in der Weise untersucht, daß mit Tröpfchen, welche aus der obersten Schicht entnommen sind, mikroskopische Präparate und von demjenigen Kölbchen, an dessen Oberfläche nach Ausweis des mikroskopischen Präparats die meisten Vibrionen vorhanden sind, Peptonröhrchen, Gelatine- und Agarplatten angelegt und wie bei 1 weiter untersucht werden. Zur Prüfung der Reinkulturen Agglutinations- und Pfeifferscher Versuch.

III. Beurteilung des Befundes*).

Zu II. 1 (bei den ersten Krankheitsfällen).
Die Diagnose Cholera ist erst dann als sicher anzusehen, wenn sämtliche Untersuchungsmethoden ein positives Ergebnis haben; wichtig ist namentlich eine hohe Agglutinierbarkeit (s. Anhang 4b) und der positive Ausfall des Pfeifferschen Versuchs. Ergibt sich bei der mikroskopischen Untersuchung eine Reinkultur von Vibrionen in der charakteristischen Anordnung und finden sich auf der Gelatineplatte Kolonien von typischem Aussehen, so kann die vorläufige Diagnose Cholera gestellt, vor Abgabe der endgültigen Diagnose muß aber das Ergebnis der ganzen Untersuchung abgewartet werden.

Zu II. 2 (bei den weiteren Krankheitsfällen).
Die Diagnose Cholera kann gestellt werden, wenn die mikroskopische Untersuchung, die Untersuchung der Kolonien in Gelatine und auf Agar und der Agglutinationsversuch im hängenden Tropfen positiv ausgefallen sind. Gibt die Agglutinationsprobe im hängenden Tropfen nicht völlig einwandsfreie Resultate, so ist die quantitative Bestimmung der Agglutinierbarkeit vorzunehmen, sobald eine Reinkultur von der verdächtigen Kolonie gewonnen worden ist.

Zu II. 3 (bei Ansteckungsverdächtigen und bei Genesenen).
Cholera ist bei Ansteckungsverdächtigen als nicht vorhanden anzusehen, wenn bei zwei durch einen Tag voneinander getrennten Untersuchungen des Stuhlganges keine Cholerabakterien gefunden worden sind.
Genesene sind als nicht mehr ansteckungsfähig anzusehen, wenn dieselbe Untersuchung an drei je durch einen Tag getrennten Tagen negativ ausgefallen ist.

Zu II. 4 (Wasser).
Etwa im Wasser nachgewiesene Vibrionen sind nur dann als Cholerabakterien anzusprechen, wenn die Agglutinierbarkeit eine entsprechende Höhe hat, und der Pfeiffersche Versuch positiv ausgefallen ist.

V. Feststellung abgelaufener Cholerafälle.

Abgelaufene choleraverdächtige Krankheitsfälle lassen sich feststellen durch Untersuchung des Blutserums der Erkrankten. Aus dem vermittelst Schröpfkopfes oder Venenpunktion am Vorderarme gewonnenen Blut stellt man mindestens 1 ccm Serum her und macht damit verschiedene abgestufte Verdünnungen mit

*) In allen Fällen, in denen bei der Untersuchung der Verdacht entsteht, daß aus irgendeiner Veranlassung, z. B. infolge von Zusatz eines Desinfektionsmittels, das Untersuchungsmaterial nicht einwandfrei ist, muß sofort telegraphisch neues Material eingefordert werden.

0,8-proz. Kochsalzlösung behufs Prüfung auf agglutinierende Eigenschaften gegenüber einer bekannten frischen Cholerakultur und behufs Anstellung des Pfeiffer-schen Versuchs (s. Anhang No. 5).

Anhang.

1. Bereitung der Gelatine.
   a) Herstellung von Fleischwasserpeptonbrühe: $^1/_2$ kg in Stücken gekauftes und im Laboratorium zerkleinertes fettfreies Rindfleisch wird mit 1 Liter Wasser angesetzt, 24 Stunden lang in der Kälte oder 1 Stunde lang bei 37° digeriert und durch ein Seihtuch gepreßt. Von diesem Fleischwasser wird 1 Liter mit 10 g Peptonum siccum Witte und 5 g Kochsalz versetzt, $^1/_2$ Stunde lang gekocht, mit Sodalösung alkalisch gemacht, $^3/_4$ Stunden lang gekocht und filtriert.
   b) Herstellung der Gelatine: Zu 1 Liter Fleischwasserpeptonbrühe werden 100 g Gelatine gesetzt, bei gelinder Wärme gelöst, alkalisch gemacht — die erforderliche Alkaleszenz wird erreicht, wenn nach Herstellung des Lackmusneutralpunktes auf 100 ccm Gelatine, 3 ccm einer 10-proz. Lösung von kristallisiertem kohlensaurem Natron zugesetzt werden — $^3/_4$ Stunden lang in strömendem Dampf erhitzt und filtriert.
2. Bereitung des Agars.
   a) Herstellung von Fleischwasserpeptonbrühe: wie zu 1a.
   b) Herstellung des Agars: Zu 1 Liter Fleischwasserpeptonbrühe werden 30 g Agar hinzugesetzt, alkalisiert wie bei 1b, entsprechend lange gekocht und filtriert.
3. Bereitung der Peptonlösung.
   a) Herstellung der Stammlösung: In 1 Liter destilliertem sterilisiertem Wasser werden 100 g Peptonum siccum Witte, 100 g Kochsalz, 1 g Kaliumnitrat und 2 g kristallisiertes kohlensaures Natron in der Wärme gelöst, die Lösung wird filtriert, in Kölbchen zu je 100 ccm abgefüllt und sterilisiert.
   b) Herstellung der Peptonlösung: Von der vorstehenden Stammlösung wird eine Verdünnung von 1 + 9 Wasser hergestellt und zu je 10 ccm in Röhrchen und zu je 50 ccm in Kölbchen abgefüllt und sterilisiert.
4. Agglutinationsversuch.
   a) Im hängenden Tropfen bei schwacher Vergrößerung. Es ist die untere Verdünnung des Serums mit 0,8-proz. (behufs völliger Klärung 2mal durch gehärtete Filter filtrierter) Kochsalzlösung zu benutzen, bei welcher die Testkultur augenblicklich zur Haufenbildung gebracht wird, und im zweiten Tropfen das 5-fache dieser Dosis*). Es muß mit dem spezifischen Serum in diesen beiden Konzentrationen sofort, spätestens aber während der nächsten 20 Minuten nach Aufbewahrung im Brutschrank bei 37° deutliche Häufchenbildung eintreten. Zur Kontrolle ist von den zu prüfenden Bakterien ein hängender Tropfen mit einer 10mal so starken Konzentration von normalem Serum derselben Tierart, von welcher das Testserum stammt, herzustellen und zu untersuchen. Bei diesem Untersuchungsverfahren ist zu berücksichtigen, daß es Vibrionenarten gibt, welche sich im hängenden Tropfen so schwer verreiben lassen, daß leicht Häufchenbildung vorgetäuscht wird.
   b) Quantitative Bestimmung der Agglutinierbarkeit. Mit dem Testserum werden durch Vermischen mit 0,8-proz. (behufs völliger Klärung zweimal durch gehärtete Filter filtrierter) Kochsalzlösung Verdünnungen im Verhältnisse von 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000 und 1:2000 hergestellt. Von diesen Verdünnungen wird je 1 ccm in Reagenzröhrchen gefüllt, und je eine Oese der zu prüfenden Agarkultur darin verrieben und durch Schütteln gleichmäßig verteilt. Nach

*) Kaninchenserum muß mindestens einen Agglutinationstiter von 1:2000, Pferdeserum einen solchen von 1:5000 haben. Die für die vorläufige Agglutinationsprobe in Frage kommenden Konzentrationen werden auf Röhrchen bei der Abgabe von seiten des Instituts für Infektionskrankheiten vermerkt.

Falls Trockenserum benutzt wird, ist dieses für jeden Tag der Untersuchung aus neuen Röhrchen zu entnehmen.

einstündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° werden die Röhrchen herausgenommen und besichtigt, und zwar am besten so, daß man sie schräg hält und von unten nach oben mit dem von der Zimmerdecke zurückgeworfenen Tageslichte bei schwacher Lupenvergrößerung betrachtet. Der Ausfall des Versuchs ist nur dann als beweisend anzusehen, wenn unzweifelhafte Haufenbildung (Agglutination) in einer regelrechten Stufenfolge bis annähernd zur Grenze des Titers erfolgt ist.

Bei jeder Untersuchung müssen Kontrollversuche angestellt werden, und zwar:

1. mit der verdächtigen Kultur und mit normalem Serum derselben Tierart, aber in 10-fach stärkerer Konzentration;
2. mit derselben Kultur und mit der Verdünnungsflüssigkeit;
3. mit einer bekannten Cholerakultur von gleichem Alter, wie die zu untersuchende Kultur, und mit dem Testserum.

Bei Anstellung der Agglutinationsproben mit sehr jungen, wenige Stunden alten, frisch aus dem Körper gezüchteten Cholerakulturen tritt in der 0,8-proz. Kochsalzlösung auch ohne Zusatz von spezifischem Serum unter Umständen eine sogenannte Pseudoagglutination ein. In solchen Fällen ist die Probe mit der Kultur zu wiederholen, nachdem sie mindestens 15 Stunden bei 37° gestanden hatte.

5. Pfeifferscher Versuch. Für die Anstellung des Pfeifferschen Versuchs ist Kaninchenserum zu benutzen. Die in folgendem gemachten Zahlenangaben beziehen sich nur auf dieses Serum. Dasselbe muß möglichst hochwertig sein, mindestens sollen 0,0002 g des Serums genügen, um bei Injektion von einer Mischung einer Oese (1 Oese = 2 mg) einer 18-stündigen Cholerakultur von konstanter Virulenz und 1 ccm Nährbouillon die Cholerabakterien innerhalb einer Stunde in der Bauchhöhle des Meerschweinchens zur Auflösung unter Körnchenbildung zu bringen, d. h. das Serum muß mindestens einen Titer von 1:5000 haben.

Zur Ausführung des Pfeifferschen Versuchs sind 4 Meerschweinchen von je 200 g Gewicht erforderlich.

Tier A erhält das Fünffache der Titerdosis, also 1 mg von einem Serum mit Titer 1:5000.

Tier B erhält das Zehnfache der Titerdosis, also 2 mg von einem Serum mit Titer 1:5000.

Tier C dient als Kontrolltier und erhält das Fünfzigfache der Titerdosis, also 10 mg von normalem Serum derselben Tierart, von welcher das bei Tier A und B benutzte Serum stammt.

Sämtliche Tiere erhalten diese Serumdosen gemischt mit je einer Oese der zu untersuchenden, 18 Stunden bei 37° auf Agar gezüchteten Kultur in 1 ccm Fleischbrühe (nicht in Kochsalz- oder Peptonlösung) in die Bauchhöhle eingespritzt.

Tier D erhält nur 1 Oese der zu untersuchenden Kultur in die Bauchhöhle zum Nachweis, ob die Kultur für Meerschweinchen virulent ist.

Zur Einspritzung benutzt man eine Hohlnadel mit abgestumpfter Spitze. Die Einspritzung in die Bauchhöhle geschieht nach Durchschneidung der äußeren Haut; es kann dann mit Leichtigkeit die Hohlnadel in den Bauchraum eingestoßen werden. Die Entnahme der Peritonealflüssigkeit zur mikroskopischen Untersuchung im hängenden Tropfen erfolgt vermittelst Haarröhrchen gleichfalls an dieser Stelle. Die Betrachtung der Flüssigkeit geschieht im hängenden Tropfen bei starker Vergrößerung, und zwar sofort nach der Einspritzung, 20 Minuten und 1 Stunde nach derselben.

Bei Tier A und B muß nach 20 Minuten, spätestens nach einer Stunde typische Körnchenbildung oder Auflösung der Vibrionen erfolgt sein, während bei Tier C und D eine große Menge lebhaft beweglicher oder in ihrer Form gut erhaltener Vibrionen vorhanden sein muß. Damit ist die Diagnose gesichert.

Behufs Feststellung abgelaufener Cholerafälle ist der Pfeiffersche Versuch in folgender Weise anzustellen.

Es werden Verdünnungen des Serums des verdächtigen Menschen mit 20, 100 und 500 Teilen der Fleischbrühe hergestellt, und davon je 1 ccm mit je einer Oese einer 18-stündigen Agarkultur virulenter Cholera-vibrionen vermischt, je einem Meerschweinchen von 200 g Gewicht in die Bauchhöhle eingespritzt. Ein Kontrolltier erhält 1 Oese der

gleichen Kultur ohne Serum in 1 ccm Fleischbrühe aufgeschwemmt in die Bauchhöhle eingespritzt.

Bei positivem Ausfall der Reaktion nach 20 bezw. 60 Minuten ist anzunehmen, daß der betreffende Mensch, von welchem das Serum stammt, die Cholera überstanden hat.

Anweisung zur Entnahme und Versendung choleraverdächtiger Untersuchungsobjekte.

A. Entnahme des Materials.

a) Vom Lebenden.

Ausleerungen: Etwa 50 ccm der Ausleerungen*) werden ohne Zusatz eines Desinfektionsmittels oder auch nur von Wasser aufgefangen. Ferner wird auf eine Anzahl Deckgläschen — von jeder Probe 6 — je ein kleines Tröpfchen der Ausleerungen, womöglich ein Schleimflöckchen, gebracht, mit einer Skalpellspitze fein verteilt und dann mit der bestrichenen Seite nach oben zum Trocknen hingelegt (Ausstrichpräparate). Endlich empfiehlt es sich, gleich an Ort und Stelle 3 schräg erstarrte Agarröhrchen (ein Original und 2 Verdünnungen) mit der Oese des Darminhalts oberflächlich zu impfen und mitzusenden. Die hierzu erforderlichen Agarröhrchen sind von der nächsten Untersuchungsstelle zu beziehen.

Wäschestücke: Frisch mit Ausleerung beschmutzte Wäschestücke werden wie Proben von Ausleerungen behandelt.

Blut: Handelt es sich um nachträgliche Feststellung eines abgelaufenen choleraverdächtigen Falles, so kann diese durch Untersuchung einer Blutprobe vermittelst des Pfeifferschen Versuchs und der Agglutinationsprobe geschehen. Man entnimmt mindestens 3 ccm Blut durch Venenpunktion am Vorderarm oder mittelst keimfreien Schröpfkopfes und sendet es in einem keimfreien zugeschmolzenen Reagenzglas ein. Scheidet sich das Serum rasch ab, so kann zur besseren Haltbarmachung Phenol im Verhältnisse von 1:200 hinzugesetzt werden: z. B. 0,1 ccm einer 5-proz. Lösung von Karbolsäure auf 0,9 ccm Serum.

b) Von der Leiche.

Die Oeffnung der Leiche ist sobald als möglich nach dem Tode auszuführen und in der Regel auf die Eröffnung der Bauchhöhle und Herausnahme von drei Dünndarmschlingen zu beschränken. Zu entnehmen und einzusenden sind drei doppelt unterbundene 15 cm lange Stücke, und zwar aus dem mittleren Teile des Ileum, etwa 2 m oberhalb sowie unmittelbar oberhalb der Ileocökalklappe. Besonders wertvoll ist das letztbezeichnete Stück, welches daher bei der Sendung niemals fehlen sollte.

B. Auswahl und Behandlung der zur Aufnahme des Materials bestimmten Gefäße.

Am geeignetsten sind starkwandige Pulvergläser mit eingeschliffenem Glasstöpsel und weitem Halse, in ihrer Ermangelung Gläser mit glattem zylindrischem Halse, welche mit gut passenden, frisch ausgekochten Korken zu verschließen sind.

Die Gläser müssen vor dem Gebrauche frisch ausgekocht, dürfen dagegen nicht mit einer Desinfektionsflüssigkeit ausgespült werden.

Nach der Aufnahme des Materials sind die Gläser sicher zu verschließen, der Stöpsel ist mit Pergamentpapier zu überbinden; auch ist an jedem Glase ein Zettel fest aufzukleben oder sicher anzubinden, der genaue Angaben über den Inhalt unter Bezeichnung der Person, von welcher er stammt, und über die Zeit der Entnahme (Tag und Stunde) enthält.

C. Verpackung und Versendung.

In eine Sendung dürfen immer nur Untersuchungsmaterialien von einem Kranken oder einer Leiche gepackt werden. Ein Schein ist beizulegen, auf dem anzugeben sind die einzelnen Bestandteile der Sendung, Name, Alter, Geschlecht des Kranken oder Gestorbenen, Ort der Erkrankung, Heimats- oder

*) Ist keine freiwillige Stuhlentleerung zu erhalten, so gelingt es in der Regel, sie durch Einführung von Glyzerin zu bewirken.

Herkunftsort bei den von auswärts zugereisten Personen, Krankheitsform, Tag und Stunde der Erkrankung und zutreffendenfalls des Todes.

Zum Verpacken dürfen nur feste Kisten — keine Zigarrenkisten, Pappschachteln u. dgl. — benutzt werden. Deckgläschen werden in Fließpapier eingeschlagen und mit Watte in einem leeren Deckglasschächtelchen fest verpackt. Die Gläser und Schächtelchen sind in den Kisten mittelst Holzwolle, Heu, Stroh, Watte u. dgl. so zu verpacken, daß sie unbeweglich liegen und nicht aneinanderstoßen.

Die Sendung muß mit starkem Bindfaden umschnürt, versiegelt und mit der deutlich geschriebenen Adresse der Untersuchungsstelle sowie mit dem Vermerk: „Vorsicht" versehen werden.

Bei Beförderung durch die Post ist die Sendung als „dringendes Paket" aufzugeben und der Untersuchungsstelle, an welche sie gerichtet ist, telegraphisch anzukündigen.

Bei der Entnahme, Verpackung und Versendung des Materials ist jeder unnütze Zeitverlust zu vermeiden, da sonst das Ergebnis der Untersuchung in Frage gestellt wird.

D. Versendung lebender Kulturen der Choleraerreger.

Die Versendung von lebenden Kulturen der Choleraerreger erfolgt in zugeschmolzenen Glasröhren, die, umgeben von einer weichen Hülle (Filtrierpapier und Watte oder Holzwolle), in einem durch übergreifenden Deckel gut verschlossenen Blechgefäße stehen, das letztere ist seinerseits noch in einer Kiste mit Holzwolle, Heu, Stroh, oder Watte zu verpacken. Es empfiehlt sich, nur frisch angelegte Agarkulturen zu versenden.

Im übrigen sind die im Abschnitt C für die Verpackung und Versendung gegebenen Vorschriften zu befolgen.

Epidemiologie.

Die schon in vorstehenden Abschnitten dieses Kapitels mit Bezug auf den Verlauf der großen Seuchenzüge der Cholera begründete Behauptung, daß die Cholera in Europa oder überhaupt an irgendeinem Punkte der Erde niemals autochthon entstanden ist oder entstehen kann, muß als die Grundlage der ganzen Choleraepidemiologie betrachtet werden. Es hat sich in der Tat in allen den Fällen, wo man zu der Annahme einer autochthonen Entstehung der Cholera neigte, doch, wenn genügend gründliche Nachforschungen angestellt wurden, herausgestellt, wie Beziehungen des scheinbar autochthon entstandenen Choleraherdes mit anderen Cholerafällen bestanden. Gerade durch die neueren Untersuchungen, bei denen die bakteriologische Diagnose herangezogen wurde, ist volles Licht über diese Tatsache verbreitet worden. Denn mit Hilfe der bakteriologischen Methoden hat man feststellen können, daß selbst ganz leichte Diarrhöen, welche gar nicht als choleraverdächtig erkannt und beachtet werden, doch echte Cholerafälle deshalb sind, weil bei ihnen die Kochschen Vibrionen in den Faeces vorhanden sind. Es kann nun zu einer Kette solcher leichten Fälle kommen, die zudem noch übersehen oder ohne bakteriologische Untersuchung falsch gedeutet werden können. Der Krankheitsstoff kann auf diese Weise weithin verschleppt werden, ohne daß es in jedem Fall gelingen wird, den Faden von einem Fall zum anderen zu finden und alle Glieder der Kette nachträglich noch aufzufinden. Eine zweite nicht minder wichtige Beobachtung ist die, daß sich nach Ueberstehen, sei es schwerer oder leichter Cholerafälle, die Cholerabacillen noch wochen-, ja monatelang in den scheinbar normalen Dejekten halten können (Kolle, Dönitz[36]). Wenn man nun noch in Rechnung zieht, daß auch das Wasser als Vehikel des Cholerainfektionsstoffes dienen, und unbemerkt denselben weithin verstreuen

kann, so ist die Zahl der Möglichkeiten, wie der Cholerainfektionsstoff unaugenfällig und unbemerkt weithin verschleppt wird, eine so große, daß schon aus diesem Grunde der Nachweis einer autochthonen Entstehung der Cholera stets mißlingen muß.

Wie bei den früheren Seuchenzügen, so hat auch bis in die neueste Zeit die Cholera sich von dem endemischen Gebiete Indiens, wo sie unter der Bevölkerung des Gangesdelta dauernd vorkommt, aus nach dem Westen oder Osten ausgebreitet (s. Fig. 1 und 2 und die untenstehende Tabelle). Während früher eigentlich nur der Landweg in erster Linie für die Verbreitung der Cholera in Betracht kam, ist nach der Eröffnung des Suezkanals auch der Seeverkehr in erhöhtem Maße

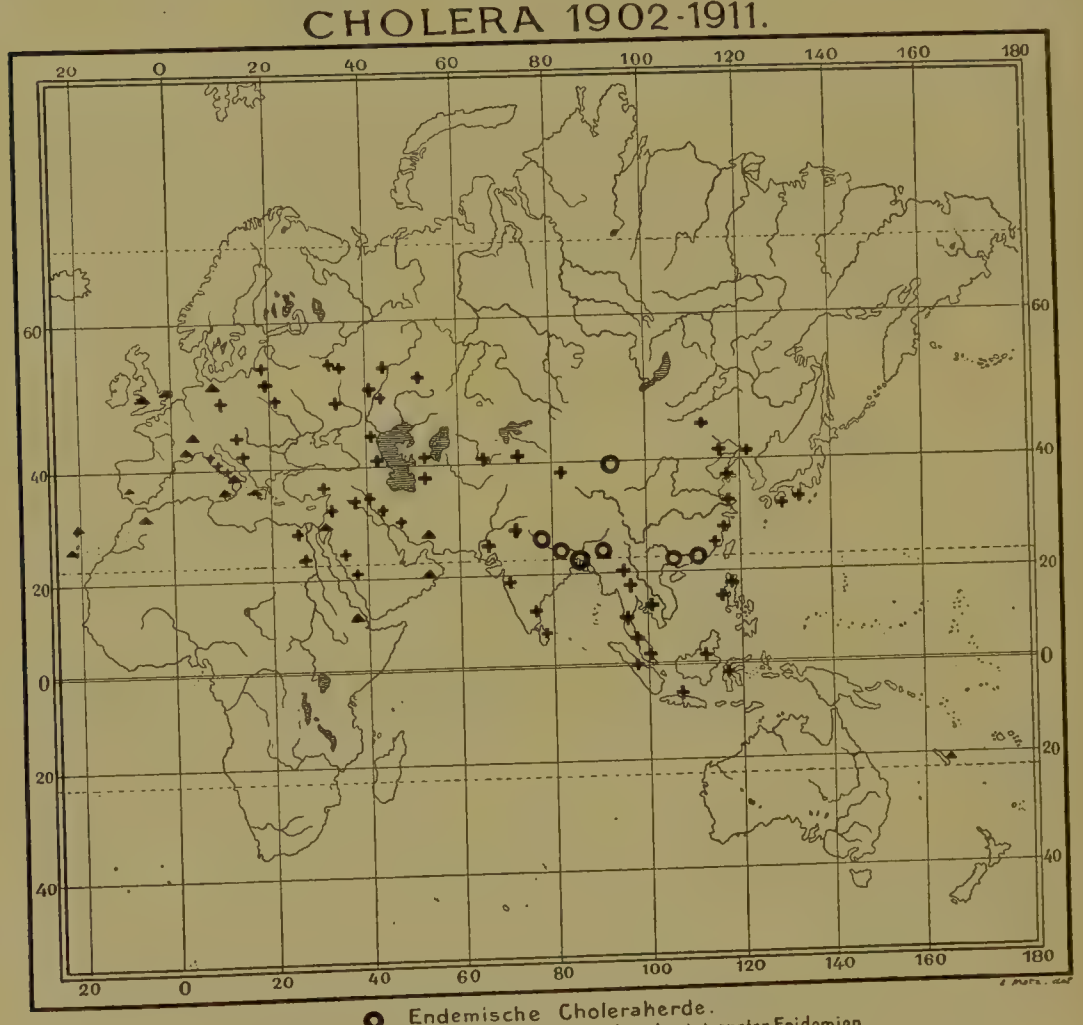


Fig. 19.

für die Verschleppung der Cholera nach Europa ins Auge zu fassen. Die Dauer einer Seereise von Indien nach den Häfen des Roten Meeres, Aegyptens und des Mittelmeeres ist heutzutage eine so kurze, daß mit Leichtigkeit ein Mensch, welcher z. B. einen Choleraanfall in Indien überstanden hat, die Cholerabakterien, nachdem er eine mehrwöchige Reise hinter sich hat, doch noch in seinen Dejekten mit sich führen und so zur Bildung eines Choleraherdes in Europa oder Nordafrika führen kann. In erster Linie ist hier Aegypten bedroht. In das Land der Pharaonen kehren

Anfang Juni in gewaltigen Zügen, nach 30—40000 zählend, die Pilger von Mekka zurück. Wird die Cholera mit den Pilgerzügen von Indien her nach Mekka eingeschleppt, so kommt es meist auch zu einer Verseuchung Aegyptens. Trotz der Quarantäne und trotz der scharfen Ueberwachung der Pilgerzüge ist es 1902 wieder zu einer Einschleppung der Cholera nach Aegypten und epidemischer Verbreitung gekommen, wo ein internationaler Sanitätsrat wegen der Europa von Aegypten her drohenden Gefahr mit besonders scharfem Auge die Epidemie verfolgt und für die möglichst energische und umsichtige Bekämpfung der Seuche Sorge trägt. Bemerkenswert und nach den Auseinandersetzungen über leichte Cholerafälle und das Vorkommen der Vibrionen in den Dejekten von Cholerarekonvaleszenten doch wieder leicht erklärlich ist die Erscheinung, daß es auch im Jahre 1902 trotz eifrigster Nachforschungen, die ebenso wie das Bekämpfungssystem in Aegypten von Bitter und E. Gotschlich, Schülern von Robert Koch, geleitet wurden, den Behörden nicht gelungen ist, die Art der Einschleppung oder ihren Weg nach Moucha, wo die Seuche zuerst auftrat, festzustellen. Wenngleich nun, wie bereits in der historischen Einleitung auseinandergesetzt wurde, die Gefahr für die europäischen Häfen des Mittelmeeres, von den ägyptischen Häfen aus mit Cholera verseucht zu werden, eine ziemlich große ist, so besteht die Hauptgefahr für Europa doch in der großen Welle der Cholera, die über Arabien, Syrien, Kleinasien auf das südliche Rußland und von dort sich weiter nach Deutschland verbreitet. Sobald die Cholera erst einmal im europäischen Rußland Fuß gefaßt hat, ist mit dem Ausbruch von Choleraherden in den verschiedensten Teilen Europas zu rechnen. Seit die Verkehrsmittel so erleichtert sind, daß sie einen billigen und raschen Verkehr für breite Schichten des Volkes ermöglichen, hat man mit unvermuteten Sprüngen, welche die Cholera macht, stets zu rechnen. Zuweilen gelingt es in solchen Fällen, die Person, welche den Infektionsstoff in ihren Dejekten oder mit infizierter Wäsche Tausende von Kilometern verschleppt, ausfindig zu machen. Das ist z. B. gelungen bei dem von Pettenkofer beschriebenen Cholerafall in Altenburg, wohin ein cholerakrankes Kind den Infektionsstoff direkt von Odessa gebracht hatte. Während der Epidemie 1892 ist es sehr häufig beobachtet worden, daß Personen, aus Städten flüchtend, in denen die Cholera ausgebrochen war, z. B. aus Hamburg, den Infektionsstoff nach den verschiedensten Teilen Deutschlands verschleppt haben. In diesen Verschleppungen durch vereinzelte Personen oder ihre infizierte Wäsche auf dem Landwege durch die Eisenbahn usw. liegt allerdings nicht die Hauptgefahr für die epidemische Ausbreitung der Cholera, wenigstens nicht für Europa, sondern diese hängt in erster Linie zusammen mit dem Verkehr auf den Flüssen und Kanälen. Vor allen Dingen ist es die Weichsel, welche beim Ausbruch der Cholera in Russisch-Polen den Infektionsstoff in größtem Maßstabe nach Deutschland durch die zahlreichen Flößer führt, die, auf den Flößen die Weichsel herabkommend, den Fluß und die mit ihm in Verbindung stehenden Kanäle verseuchen und zur Entstehung von einzelnen Choleraausbrüchen an den Ufern durch Berührung mit der übrigen Bevölkerung Veranlassung geben. Beim Anlegen der Flöße an den ruhigen Stellen der Flußläufe findet außerdem sehr häufig eine Verseuchung der betreffenden Flußstellen durch die Cholerabacillen enthaltenden Dejekte der Flößer statt. Auf diese Weise kam

es früher unter der Schiffsbevölkerung der Flüsse und der mit diesen Flüssen in Zusammenhang stehenden Kanäle, vor allem der zwischen Netze, Warthe und Oder bestehenden, zu einer immer größeren Ausbreitung der Epidemie in Deutschland. Denn die auf den genannten Flußläufen lebende Bevölkerung zählt nach vielen Tausenden von Köpfen. Seit man sich über diese Verhältnisse völlig klar ist und Maßregeln gegen die Gefahr ergriff, wie dies bereits 1892 der Fall war, ist die Ausbreitung der Cholera unter den Flößern und von dort aus unter der Schiffsbevölkerung und der Bevölkerung der anliegenden Ortschaften eine verhältnismäßig geringe gewesen. Denn die Ueberwachung dieses Flößerverkehrs, die sogenannte Stromüberwachung, ist ein Teil der von R. Koch zuerst entworfenen, mit so großem Erfolg während der Epidemie von 1892 bis 1894 durchgeführten rationellen Choleraprophylaxis. Es sei hier nur noch kurz erwähnt, daß die Flößer, welche früher nach der Ablieferung der Flöße an der Weichselmündung längs der Weichsel über Land nach Hause zurückzuwandern pflegten, jetzt in besonderen Zügen, die sie nicht verlassen dürfen, ohne Aufenthalt der russischen Heimat wieder zugeführt werden, so daß auf diese Weise eine Verstreuung des Infektionsstoffes über die von den Flößern bei ihrer Wanderung berührten Ortschaften, wie es früher der Fall war, nicht mehr stattfinden kann. Was hier mit einiger Ausführlichkeit für die deutschen Verhältnisse auseinandergesetzt ist, gilt für alle Länder, in denen Wasserwirtschaft mit Schiffs- und Flößereiverkehr getrieben wird.

Während einer langen Periode haben in Deutschland und überhaupt in der wissenschaftlichen Welt in bezug auf die Choleraepidemiologie die Anschauungen Geltung gehabt, welche von Pettenkofer durch jahrzehntelanges unermüdliches und sorgfältiges Studium der Eigentümlichkeiten der Choleraausbreitung und -übertragung, ihres Vorkommens in den verschiedenen Jahreszeiten usw. gewonnen worden sind. Wenngleich nun die Anschauungen, wie sie Pettenkofer auch bis in seine letzten Lebensjahre vertreten hat, heutzutage allgemein als verlassen gelten müssen, so gebührt ihm doch das Verdienst, eine ganze Anzahl epidemiologischer Eigentümlichkeiten der Cholera zuerst mit Präzision erkannt und beschrieben zu haben. Wir werden im folgenden zu zeigen versuchen, daß diese zum Teil recht eigenartigen epidemiologischen Verhältnisse, für welche Pettenkofer sehr komplizierte Hypothesen und Theorien herangezogen hatte, sich auch mit der lichtvollen Kochschen Cholera theorie erklären lassen. In sehr gedrängter Form hat Flügge in den Mikroorganismen die Pettenkoferschen Theorien skizziert. Wir folgen seinen Ausführungen.

Die wesentlichsten der Pettenkoferschen Beobachtungen sind diejenigen über die örtliche und zeitliche Verteilung der Choleraepidemien. Wie Pettenkofer durch das sorgfältige historische Quellenstudium der Choleraepidemien nachwies, hat sich die Seuche niemals gleichmäßig z. B. über Deutschland mit derselben Heftigkeit verbreitet. Diese Tatsache ist um so auffälliger, als früher, wo eine wirksame Bekämpfung der Seuche noch nicht bekannt war, der Infektionsstoff sicherlich ziemlich gleichmäßig überallhin gelangte. Während nun gewisse Orte bei allen Epidemien in sehr starker Ausdehnung heimgesucht wurden, sind andere Städte bei allen Epidemien so gut wie verschont geblieben. Als Beispiele werden hier meistens Hannover, Stuttgart, Lyon u. a. angeführt. Aus diesen Beobachtungen zog Pettenkofer den Schluß, daß die Entstehung von Choleraepidemien nicht nur durch die Einschleppung des Krankheitsstoffes zu erklären sei, sondern daß auch mit der Oertlichkeit zusammenhängende Bedingungen, die wir bisher noch nicht kennen, und die als örtliche Disposition bezeichnet werden, in Frage kommen.

Auf Grund der Statistik wies Pettenkofer ferner nach, daß meistens, wenigstens in Deutschland, die Choleraepidemien ihre größte Ausdehnung stets im Spätsommer oder Herbst gehabt haben, während in den Monaten Februar, März, April und Mai ein Minimum in der Choleraausbreitung folgt. In Indien liegen die Maxima und Minima nach Pettenkofers Angaben zu anderen Jahreszeiten, so z. B. in Bombay das Minimum in den Monaten Juni bis

Oktober, das Maximum von Februar bis Mai. Dieses eigenartige Verhalten der Choleraepidemien bezeichnete Pettenkofer als zeitliche Disposition.

Die Anhänger der Pettenkoferschen Theorie haben sich vielfach als Lokalisten bezeichnet und es ist von ihnen ein Gegensatz betont worden zu den Anhängern der Theorien, welche mehr die Ansteckungsfähigkeit der Cholera von Person zu Person in den Vordergrund gestellt haben, zu den sogenannten Kontagionisten. Ein solcher ausgesprochener Lokalist war z. B. Cunningham. Dieser Forscher nimmt an, daß der Cholerainfektionsstoff ubiquitär sei, was sich in dem Vorkommen von sporadischen Cholerafällen, z. B. in Indien, an allen Orten und zu allen Jahreszeiten äußere. Auch in Europa gäbe es sporadische Fälle von Cholera, wie Cunningham meint, in den meisten Ländern und fast zu allen Zeiten im Jahre. Zur Entwicklung einer Choleraepidemie könne es aber nur dann kommen, wenn bisher unbekannte Bedingungen, wie sie Pettenkofer noch näher präzisiert hat, zusammenträfen. Der verhängnisvollste Irrtum, welcher bei diesen Spekulationen Cunningham unterlaufen ist, ist vor allem der, daß er annimmt, daß der Cholerainfektionsstoff ubiquitär im Darm bei Menschen verbreitet sei und daß endlich die unter choleraähnlichen Erscheinungen verlaufenden Fälle von sporadischer Cholera, sog. Cholera nostras, mit der echten asiatischen Seuche identisch wären. Wir haben nach der Entdeckung des Kommabacillus durch Koch ja gerade ein untrügliches Kennzeichen für die Unterscheidung von Cholera asiatica und Cholera nostras in dem Nachweise der spezifischen Erreger. Bei Cholera nostras fehlen die Kochschen Vibrionen eben; gerade darin besteht der Unterschied zwischen Cholera asiatica und Cholera nostras, den Cunningham durch unbegründete Kombinationen verwischen möchte.

Pettenkofer hat nach Entdeckung der Ursache der Cholera in Form der Choleravibrionen seine ursprünglichen Ansichten erheblich modifiziert und noch in den letzten Jahren seines Lebens den Choleravibrio, wenn er ihm auch nicht die alleinige ursächliche Rolle als Erreger des Choleraprozesses zuerkannte, so doch als einen der Faktoren anerkannt, welche zur Entwicklung des Choleraprozesses beim Menschen führen. Der Choleravibrio sollte danach die Größe x der Choleragleichung mit ihren drei früher unbekannten Größen darstellen. Wenngleich die Pettenkofersche Cholera theorie heutzutage durch die Wucht der Tatsachen, welche die bakteriologische, nach Kochschen Prinzipien arbeitende Richtung in der Bakteriologie zutage gefördert hat, als wissenschaftlich abgetan betrachtet werden kann, so erfordert doch das historische Interesse ein kurzes Eingehen auf die Hypothese. Pettenkofer nahm an, daß ein vom Kranken stammender Infektionstoff, den der von Robert Koch entdeckte Kommabacillus darstellt, an sich zur Auslösung eines Choleraanfalles oder zur Erzeugung einer Epidemie nicht ausreicht. Dieser vom kranken Menschen stammende Infektionsstoff wird mit x bezeichnet. Damit es zur Entstehung einer Choleraepidemie kommt, muß noch ein bisher unbekanntes y hinzutreten. Dieses y ist an die Lokalität gebunden; es müssen ganz besondere Feuchtigkeitsverhältnisse, ein ganz bestimmter Grad der Verunreinigung im Boden vorhanden sein, damit es zur Entwicklung der Epidemie kommt. Für die Feuchtigkeit, welche weder zu groß noch zu gering sein darf, ist der Grundwasserstand ein Indikator. Weder bei zu hohem noch zu niedrigem Grundwasserstand ist der geeignete Boden vorhanden. Man kann nun entweder annehmen, daß der Zustand des Bodens y den Menschen für den Cholerainfektionsstoff disponiert, oder aber man kann annehmen, daß der Infektionsstoff x durch die y-Eigenschaften des Bodens so verändert wird, daß er nun für den Menschen so infektiös wird, um zur Entstehung von Epidemien auszureichen. Nachdem man sich indessen durch das Studium der biologischen Eigenschaften des Choleravibrio, den Pettenkofer selbst als das früher lange gesuchte x der Choleragleichung anerkannt hat, davon überzeugt hatte, daß ein Zusammenhang zwischen den Lebenseigenschaften des Choleravibrio und dem Zustande des Bodens im Sinne einer Beeinflussung des x durch das y ausgeschlossen ist, ist von Buchner, einem Schüler Pettenkofers, dann ein letzter Versuch gemacht worden, durch die sogenannte diblastische Theorie die Pettenkofersche Cholerahypothese zu retten. Buchner nahm an, daß das y ein Mikroorganismus wäre, welcher nicht in die Klasse der Bakterien, sondern zu einer Klasse von kleinsten Lebewesen gehörte, welche durch unsere bisherigen bakteriologischen oder mikroskopischen Methoden nicht nachgewiesen werden können. Dieser Mikroorganismus sollte das y darstellen, welches sich im Boden vermehrte und nach Vermehrung im Boden an den Menschen gelangte und ihn disponiert machte für die infektiösen Eigenschaften des Choleravibrio. So sollte es an allen Orten, wo dieses bisher unbekannte, unsichtbare und nur hypothetisch angenommene y sich entwickelte, zur Entstehung von Choleraepidemien dann

kommen, wenn der Kochsche Vibrio auf irgendeine Weise eingeschleppt würde. Gruber hat sich zu derselben Ansicht bekannt, und zwar hauptsächlich auf Grund der an sich richtigen Tatsache, daß die Choleravibrionen auch im Darme von Menschen vorkommen, ohne daß diese sogenannten Choleraträger an Cholera erkranken, und daß ferner die Choleravibrionen auch bei ganz leichten Diarrhöen vorkommen, sogenannten Choleradiarrhöen, welche nur durch die bakteriologische Untersuchung und den Nachweis der Kommabacillen als zur echten Cholera asiatica gehörend erkannt werden. Auch wollte Gruber die Spezifität der echten Kochschen Vibrionen nicht in dem Maße anerkennen, wie wir es vom rein ätiologischen Standpunkte fordern müssen und können. Da leider trotz unzweideutiger Beweise, welche wir heutzutage für die Spezifizität des Kochschen Choleravibrio und seine Differenzierung von den choleraähnlichen Vibrionen in Händen haben, immer noch wieder Ansichten laut werden, welche mit diesem Ideenkreis zusammenhängen, so muß hier kurz auf diese Dinge eingegangen werden. Die zahlreichen choleraähnlichen Vibrionen, welche mittels der Peptonmethode aus dem Wasser isoliert werden, stellt Gruber, indem er sich hier Sanarelli anschließt, gewissermaßen auf eine Stufe mit den echten Choleravibrionen. Er nimmt an, daß diese choleraähnlichen, im Wasser vorkommenden Vibrionen imstande sind, die Cholera asiatica dann zu erzeugen, in gleicher Weise wie die echten Choleravibrionen, wenn das noch unbekannte y von Indien, dem endemischen Gebiet, aus importiert wird. Hierdurch würde natürlich die Spezifizität des Kochschen Vibrio erschüttert sein. Wir haben nun aber heutzutage in den spezifischen Immunitätsreaktionen, der Agglutination einerseits, den spezifisch-bakteriolytischen Stoffen andererseits absolut sichere Kennzeichen, um nachzuweisen, daß diese choleraähnlichen Vibrionen, welche nicht nur in Cholerazeiten, sondern auch außerhalb der Choleraperioden in den Flußläufen, Wasserleitungen usw. nachgewiesen wurden, zwar dem echten Choleravibrio nahestehende, aber von ihm völlig verschiedene Arten darstellen. Das nähere Studium einiger dieser Vibrionen hat auch ganz augenfällige morphologische Unterschiede erkennen lassen. So z. B. besaßen einige der anfangs für echte Choleravibrionen gehaltenen Kommabacillen mehrere Geißeln, zum Teil vier; andere besaßen an jedem Ende eine Geißel, wieder andere haben sich als phosphoreszierende Bakterien herausgestellt (Kutscher usw.). Vor allem wichtig aber ist es, daß sich aus dem Darme der Cholerakranken zur Zeit des Herrschens einer Epidemie, wie sich durch vieltausendfache Erfahrungen gezeigt hat, stets die echten Choleravibrionen isolieren lassen. Demgegenüber muß betont werden, daß choleraähnliche Vibrionen aus dem Darm von Menschen, welche choleraähnliche Erscheinungen darbieten, nur in einer ganz verschwindenden Anzahl von sporadischen Cholerafällen isoliert worden sind, und zwar ausnahmslos mit der Peptonmethode. Es braucht nun gar nicht abgeleugnet zu werden, daß solche Vibrionen eine gewisse Pathogenität für den Menschen enthalten können, wenn sie in den Darm gelangen. Aber die hervorragendste Eigenschaft der echten Choleravibrionen, ansteckend zu sein, fehlte gerade in den Fällen, um die es sich hier handelte. Es ist bis jetzt kein Fall bekannt geworden, in dem die choleraähnlichen Vibrionen bei einer Gruppe von zusammenlebenden Menschen, die an Cholera oder choleraähnlichen Symptomen erkrankt oder gestorben waren, aufgefunden wären, wie das bei den echten Choleravibrionen die Regel ist. Auch finden sich die choleraähnlichen Vibrionen nie in großer Menge in den Faeces oder im Darminhalt; ja fast stets sind die Vibrionen nur mit der Peptonmethode, d. i. also mit Hilfe eines Anreicherungsverfahrens isoliert worden, dagegen nicht durch direkte Kultur auf festen Nährböden. Auch hierdurch unterscheiden sie sich also in fundamentaler Weise von den echten Cholerabakterien. Zudem ist aber nachgewiesen worden, daß derartige Vibrionen nicht auf das spezifische Choleraserum reagieren. Das gilt z. B. für den Vibrio Massauah, einen weiter unten erwähnten Vibrio, und alle diejenigen Kulturen, welche aus solchen sporadischen Fällen von Cholera nostras isoliert worden sind. Wenn das y der diblastischen Hypothese auch zur Erklärung der individuellen Disposition herangezogen werden sollte, namentlich unter Hinweis auf die leichten Cholerafälle, so ist diese Beweisführung wenig glücklich. Denn die Verschiedenartigkeit in der Schwere des Krankheitsbildes finden wir nicht allein bei der Cholera, sondern bei sämtlichen Infektionskrankheiten. Es ist eine der ältesten Erfahrungen in der Medizin, daß bei fast allen Infektionskrankheiten alle Uebergänge von ganz leichten zu mittelschweren, schweren und rasch tödlich endenden Krankheitsfällen vorkommen. Man beobachtet eine derartig verschiedene Reaktion verschiedener Menschen auf denselben Krankheitsstoff bei den meisten Infektionskrankheiten und ist häufig in der Lage, den Nachweis zu führen, wie z. B. von einem schweren Krankheitsfall aus auf eine Anzahl Personen, welche der An-

steckung ausgesetzt sind, die Krankheit bei einigen in schwerer, bei anderen in leichter, bei anderen in mittelschwerer Form übertragen wird, wie ferner von den leichten Fällen wieder schwere, tödlich verlaufende und leichte Fälle der betreffenden spezifischen Infektionskrankheit ihren Ausgangspunkt nehmen. Diese individuelle Disposition eines der der Infektion ausgesetzten Individuen ist sicher vorhanden, wenn wir auch bis heutzutage noch nicht in der Lage sind, eine Erklärung für den Mechanismus ihres Zustandekommens zu geben. Ob es eine vorübergehende Schädigung der Virulenz der Choleravibrionen durch die Salzsäure des Magens ist, ob es sich um eine besondere Resistenz des Epithels handelt bei denjenigen Personen, welche nur leicht nach Einführung der Kochschen Vibrionen in den Darmkanal erkranken, oder ob es sich bei denjenigen, welche schwer und rasch tödlich endigende Symptome zeigen, um eine besonders geringe Widerstandsfähigkeit des Darmepithels handelt, inwieweit Exzesse, Unmäßigkeit im Essen und Trinken und die Widerstandsfähigkeit des übrigen Körpers, des Herzens usw. gegen die Gifte der Choleravibrionen eine Rolle spielen, diese Fragen dürften sich im allgemeinen schwer entscheiden lassen und nur von Fall zu Fall unter Umständen näher untersucht werden können. Von dem Standpunkt der Epidemiologie und der rationellen Bekämpfung der Cholera haben sie keine ausschlaggebende Bedeutung.

Den hier kurz erwähnten Hypothesen gegenüber, die mehr oder minder verlassen sind, ist nun in unseren Anschauungen über die Entstehung, Ausbreitung und Verhütung von Choleraepidemien alleinherrschend und allgemein wissenschaftlich anerkannt heutzutage die Kochsche Cholera theorie geworden, von der man jetzt sagen kann, daß es sich nicht mehr um eine bloße Theorie handelt, sondern um eine gesetzmäßig festgelegte und exakt wissenschaftlich begründete Tatsache. Das Wertvollste an der Kochschen Choleralehre ist das Rationelle und Lichtvolle, welches jedem, der mit den biologischen Eigenschaften der Choleravibrionen und den Ergebnissen der bakteriologischen Erforschung der Epidemiologie vertraut ist, ermöglicht, klar die Ausbreitung der Cholera zu übersehen und auch, wo nötig, zu bekämpfen.

Wir müssen daran festhalten, daß die Choleravibrionen wesentlich nur mit den Dejekten den menschlichen Körper verlassen. Sie können gelegentlich sich auch in erbrochenem Mageninhalt finden, doch wird dies zu den Seltenheiten gehören; die Vibrionen werden sich auch in dem Erbrochenen, das doch stets einen gewissen Grad von saurer Reaktion zeigt, nur ausnahmsweise einige Zeit halten. Wie die Ausscheidung der Vibrionen aus dem Magendarmkanal mit den Dejekten erfolgt, so kann als sichere Tatsache gelten, daß die Eingangspforte für die Vibrionen nur der Magendarmkanal ist. Um einen Menschen mit Cholera zu infizieren, müssen die Choleravibrionen per os in den Magen und von dort in den Darm gelangen (R. Koch). Eine Uebertragung des Infektionsstoffes in trockenem Zustande oder durch die Luft, durch den Staub, ferner eine Einatmung des Infektionsstoffes kann ja deshalb nicht in Frage kommen, weil die Vibrionen der Austrocknung selbst für ganz kurze Zeit keinen Widerstand leisten. Der Infektionsstoff kann nur direkt durch Berührung der Dejekte oder durch Berührung von Gegenständen, welche mit diesen Dejekten beschmutzt sind, durch Vermittlung der Hände von dem kranken auf den gesunden Menschen übertragen werden (R. Koch, G. Gaffky). Er kann aber auch indirekt durch Vermittlung von Nahrungsmitteln, welche infiziert sind und genossen werden, von Person zu Person gelangen. Die Hauptrolle spielt in dieser Beziehung, wie wissenschaftlich zuerst mit Sicherheit von R. Koch bewiesen wurde, das Wasser. Hierbei bewegt sich die Kochsche Cholera-

lehre keineswges auf dem Boden von Theorien. Wir verfügen über eine große Anzahl von sicher beobachteten Fällen, in denen eine Uebertragung von Person zu Person durch direkte Kontagion stattgefunden hat. So beobachtet man derartige Kontaktinfektionen in den eng zusammenwohnenden Familien der armen Klassen. Besonders häufig sind die Uebertragungen von Mutter auf Kind oder vom Kind auf die Mutter, namentlich wenn es sich um kleine Kinder handelt, welche mit der Flasche genährt werden. Typische Fälle von Kontaktinfektion bieten auch die Epidemien, welche auf Schiffen beobachtet worden sind, namentlich auf den Auswandererschiffen unter den Deckpassagieren, die in Schmutz, mit schlechten Nahrungsmitteln versehen, in engen Räumen zusammengepfercht leben müssen. Man hat ganz mörderische Epidemien auf Auswandererschiffen beobachtet (nach der Beschreibung von E. Pfuhl[141]), die fast zu einer Dezimierung der Schiffsinsassen geführt haben, wie z. B. bei dem Schiffe Carlo R., welches am 1. August 1893 von Neapel mit 1472 Zwischendeckspassagieren nach Brasilien segelte. Auf der Fahrt nach Südamerika brach die Cholera aus, das Schiff konnte in Brasilien seine Passagiere nicht an Land setzen, sondern mußte nach Italien zurückkehren und verlor während dieser fast zweimonatlichen Reise 141 Personen an Cholera. Derartiger Beispiele gibt es noch mehr. Eine weitere Stütze für die Uebertragung von Person zu Person bietet die Wirksamkeit von persönlichen prophylaktischen Maßnahmen derjenigen Personen, welche, über die Gefahr der Kontagiosität der Cholera belehrt, sich gegen die Aufnahme des Krankheitsstoffes durch die Hände, welche hier in erster Linie in Betracht kommen, durch Desinfektion derselben schützen. In erster Linie kommen hier Aerzte und Krankenwärter in Betracht. Wenn bei der Cholera eine andere Infektion, als diejenige per os mittels infizierter Hände (Nahrungsmittel oder infiziertes Wasser sollen hier ausgeschaltet sein) stattfände, dann würden sich die Aerzte und Krankenwärter wahrscheinlich ebensowenig gegen die Cholerainfektion schützen können, wie dies möglich war vor der Entdeckung der Jennerschen Schutzpockenimpfung bei den Blattern.

Auch die Uebertragung des Infektionsstoffes durch Nahrungsmittel, namentlich das Wasser, ist keine theoretische Annahme. Es ist in einer großen Anzahl von Fällen gelungen, die Cholerabakterien im Wasser, welches zu Trinkzwecken gedient und zum Ausbruch von Cholera Veranlassung gegeben hatte, nachzuweisen. Zuerst hatte Koch 1884 die Vibrionen in dem Wasser eines Tanks gefunden, unter dessen Anwohnern die Cholera herrschte. Die Bewohner der um den Tank herum auf erhöhtem Terrain liegenden Häuser wuschen ihre Wäsche in diesem Tank, sie badeten darin, und man kann wohl auch mit der Annahme rechnen, daß sehr häufig Dejekte, Faeces usw. von ihnen dabei in das Wasser des Tanks gelangten, welches andererseits beim Baden wohl zu Trinkzwecken benutzt wurde. Später sind noch Cholerabakterien im Wasser von Flüssen, Brunnen und Teichen von Koch[102], Löffler[113] (1892), Dönitz[48] (1895), Voges & Lickfett[180] (1895), Spronck[170], B. Fischer[47], Bonhoff[5], v. Esmarch[98], Nicolle[125], Lubarsch[114], Biernaki[30], C. Fränkel[46], Ströszner[236] nachgewiesen worden.

Im allgemeinen lassen sich zwei Typen des Verlaufes der Cholera bei den meisten Choleraausbrüchen beobachten. Man bezeich-

net sie nach R. Kochs Vorgang am besten als Wasserexplosionen und die Epidemien mit Kontaktinfektion ohne Beteiligung zentraler Wasserversorgung. Wenn man diese beiden Typen als Paradigmata jede für sich darstellt, so muß man allerdings bedenken, daß sie in der Wirklichkeit sehr häufig ineinander übergreifen, so daß die reinen Bilder selten zur Beobachtung gelangen. Beide werden und sind namentlich früher, als die Prophylaxis noch nicht so wirksam war wie heute, in reiner Form gelegentlich häufig beobachtet worden. Epidemiologisch unterscheiden sich dieselben einmal durch die Schnelligkeit der Ausbreitung. Während bei den Epidemien, die durch eine Infektion zentraler Wasserversorgungen hervorgerufen wurden, die nach der zeitlichen Verteilung in Kurven eingetragenen Cholerafälle eine Kurve mit steil aufsteigendem Aste geben, ist bei den Kontaktinfektionen diese Kurve flach (siehe Fig. 21). Bei den Trinkwasserepidemien kommt es zu einer Verteilung der Cholerafälle ziemlich gleichmäßig über das Wasserversorgungsgebiet, während beim Fehlen einer zentralen Infektionsquelle, wie sie die Wasserleitung darstellt, die als Kontaktepidemien sich kennzeichnenden Choleraausbrüche mehr auf einzelne Gruppen sich verteilen. Es bilden sich Choleraherde, die auf Häuser oder einzelne Familien in solchen Häusern beschränkt bleiben. Sehr häufig ist bei Erkrankungen die Uebertragung des Infektionsstoffes von einem Cholerahaus oder einer Familie, in der Choleraerkrankungen vorgekommen waren, zu anderen direkt nachzuweisen. Bei den durch Wasserinfektion bedingten Epidemien fehlt dieser Zusammenhang, der durch direkte Berührung der Kranken oder Gegenstände, welche infiziert waren und zum Verkehr gedient hatten, hergestellt wird. Während bei den wesentlich durch Kontaktinfektion bedingten Epidemien die Kurve sich oft ziemlich lange auf derselben Höhe hält, um erst allmählich, wenn die Bekämpfung einsetzt, oder, nachdem die Bevölkerung durchseucht ist, wieder abzufallen, ist bei den durch Wasserinfektion hervorgerufenen Epidemien der Abfall in der Kurve ein jäher, sobald der Infektionsstoff wieder aus dem Röhrensystem verschwunden ist oder sobald infolge der Warnung der Behörden, von dem Wasser zu trinken, die Bevölkerung von dem Genuß des infizierten Wassers abläßt. Man hat Epidemien, die durch Wasserinfektion bedingt waren, von großem und kleinem Umfang beobachtet, je nachdem die infizierten Wasserquellen schlecht konstruierte Trinkwasserbrunnen für einzelne Häuser bzw. Gruppen derselben darstellten oder große zentrale Anlagen, wobei es sich meist um Filterwerke handelt. In der lichtvollen Darstellung, welche R. Koch[100] über diese epidemiologischen Verhältnisse gegeben hat und durch welche in ungezwungenster Weise viele früher scheinbar unaufklärliche Fragen bezüglich der zeitlichen und örtlichen Disposition ihre Erklärung gefunden haben, sind zwei Beispiele für derartige Trinkwasserepidemien näher beschrieben worden, die hier auch kurz erwähnt werden mögen, wenngleich wegen der Einzelheiten in dieser Beziehung auf das Original verwiesen werden muß.

Eine Trinkwasserepidemie von kleinem Umfange stellte der Choleraausbruch dar, welcher im Winter 1892/93 sich in der Irrenanstalt Nietleben bei Halle a. S. ereignete. Durch die Nachforschungen, welche von R. Koch[100] an Ort und Stelle vorgenommen wurden, konnte nachgewiesen werden, daß in das Rohwasser der kleinen Filteranlage Cholerabakterien hineingelangt sein mußten. Dadurch

daß die Filter, welche offen waren, während der strengen Kälte, die zu jener Zeit gerade herrschte, nicht richtig funktionierten, gelangten die Keime auch in die Wasserleitung, in der sie vermittelst des Kulturverfahrens auch gefunden wurden. Es konnte nachgewiesen werden, daß fast alle Personen, welche von dem Leitungswasser getrunken hatten, an Cholera erkrankten. Sobald die Wasserleitung abgesperrt wurde und die Insassen der Anstalt einwandfreies Wasser erhielten, erlosch die Epidemie sehr rasch.

Ganz ähnlich lagen die Verhältnisse bei der großen Choleraepidemie, welche im Sommer 1892 Hamburg heimsuchte und in wenigen Monaten fast 9000 Opfer forderte (G. Gaffky). Im Sommer 1892 näherte sich die Cholera in breitem Zuge der Ostgrenze Deutschlands, und auch im Westen, in Frankreich, waren bereits zahlreiche Cholerafälle vorgekommen, während Deutschland, als im August jenes Jahres in Hamburg die ersten Cholerafälle festgestellt wurden, bis auf diesen Herd noch frei von Cholera war. Die ersten Erkrankungsfälle betrafen fast ausschließlich Arbeiter am Hafen. Während so einige Wochen lang nur ganz vereinzelte Neuerkrankungen vorkamen, erfolgte plötzlich am 20. August eine explosionsartige Ausbreitung der Seuche über ganz Hamburg (s. Karte Fig. 20). Die Neuzugänge an Kranken mehrten sich von Tag zu Tag und erreichten gegen Ende des Monats die Zahl 1000 in 24 Stunden. Es konnte unter diesen Umständen keinem Zweifel unterliegen, daß die Cholerabakterien in die Hamburger Wasserleitung gekommen waren. Unbegreiflicherweise besaß in jener Zeit Hamburg noch kein Filterwerk, um das Elbwasser, ehe es als Trinkwasser diente, zu filtrieren. Nicht weit oberhalb der Stadt wurde das unfiltrierte Elbwasser in Kanälen abgefangen und durch das Leitungssystem der Stadt zugeführt. Es ist nicht schwer nachzuweisen, wie leicht von den ersten Erkrankungsfällen, welche Weisser zuerst bakteriologisch feststellte, vom Hafen aus die Cholerabakterien in die Wasserleitung gelangt sein können. Denn durch Schwimmerversuche ist festgestellt worden, daß infolge der Flutbewegung, die zweimal am Tage sich weit über Hamburg elbaufwärts in der Elbe bemerkbar macht, ein Rückstauen des Hafenwassers bis über die damalige Wasserentnahmestelle bei günstigem Winde stattfinden kann. Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß von

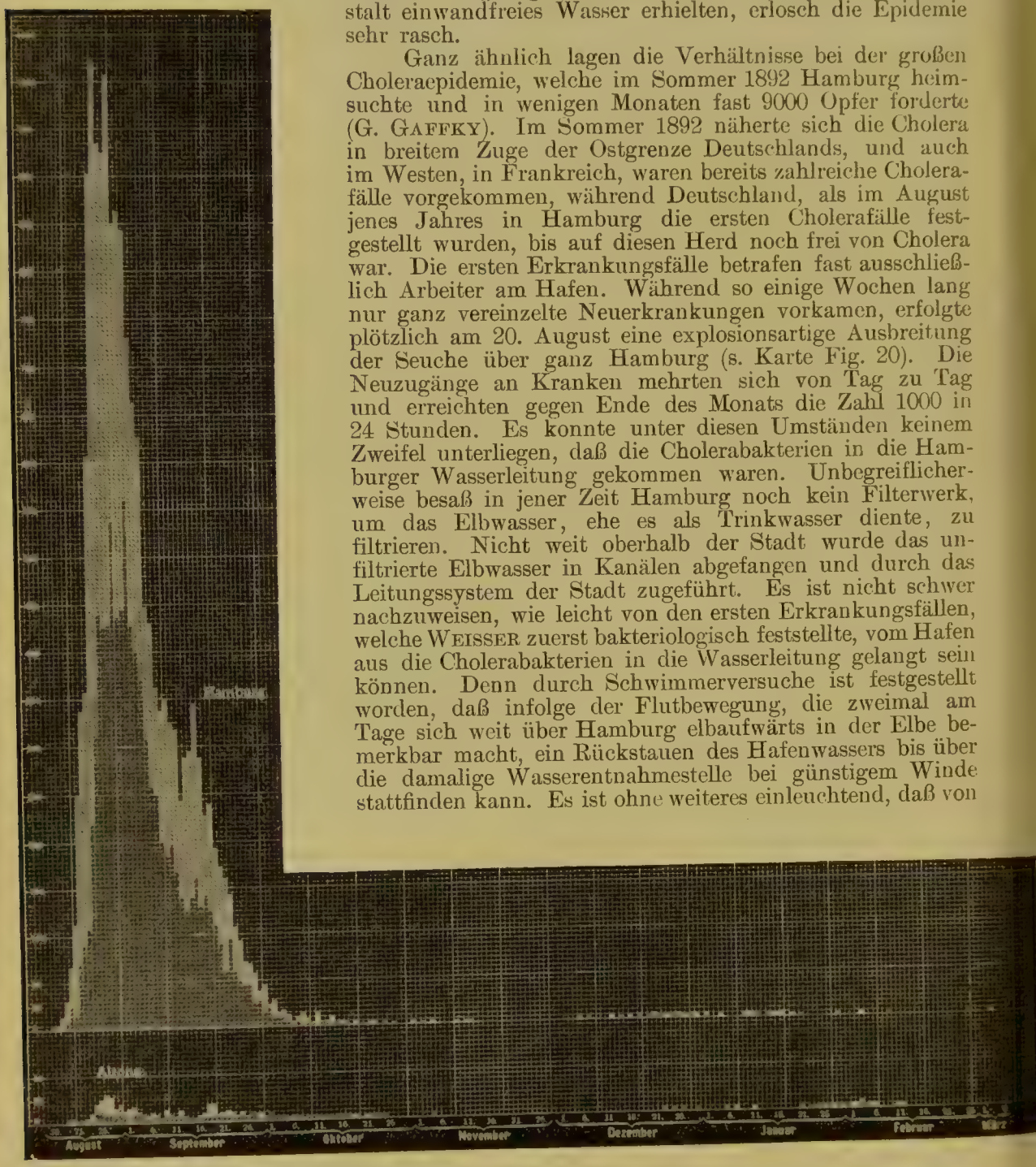


Fig. 20. Verlauf der Choleraepidemie in Hamburg und Altona 1892. (Hellschraffiert: Krankheitsfälle; dunkelschraffiert: Todesfälle.)

den ersten Erkrankungsfällen, sei es durch Vermittlung der Siele, welche am Hafen in die Elbe münden, sei es durch direkte Entleerung der Choleradejekte in das Wasser des Hafens die Choleravibrionen in die Elbe hineingelangt und von da zur Flutzeit bis zur Wasserentnahmestelle getrieben sind. Von dort wurden sie in das Leitungsnetz gepumpt. Auch durch die zahlreichen Elbkähne, welche aus dem Hafen stromaufwärts gehen, konnten die Cholerabakterien den Fluß auf-

wärts verschleppt werden, da die Bemannung derselben gleich anfangs ziemlich heftig von der Cholera ergriffen war und die Dejekte natürlich undesinfiziert in den Fluß gelangen ließ. Gerade die leichten Cholerafälle, welche unter den Insassen dieser Kähne vorkamen, werden hier den wesentlichsten Beitrag zur Verbreitung des Infektionsstoffes elbaufwärts mitgeliefert haben. Wie der Infektionsstoff von den damals in Europa vorhandenen Choleraherden aus nach Hamburg eingeschleppt ist, das ist mit völliger Sicherheit nicht aufgeklärt worden. Es ist möglich und das Wahrscheinlichste, daß unter den vielen Tausenden von russischen, Hamburg passierenden Auswanderern sich Personen befunden haben, welche leicht cholerakrank waren. Die Auswanderer pflegen

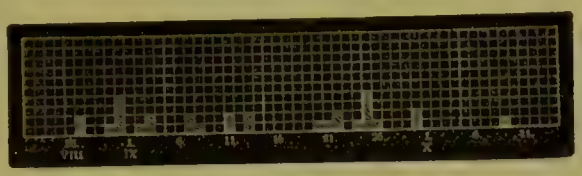


Fig. 21. Cholerakontaktinfektionen in Boizenburg (August bis Oktober 1892).

auch ihre Wäsche in den Tagen vor ihrer Abreise, während deren sie am Hafen in besonderen Schuppen untergebracht werden, noch zu waschen. Vielleicht sind die Cholerakeime mit dem Spülwasser der Wäsche in den Hafen gelangt, vielleicht sind auch durch Kontaktinfektion mit einem leicht erkrankten Auswanderer Hafenarbeiter infiziert worden und haben so zur Verbreitung des Infektionsstoffes unter den Hafenanwohnern geführt. Der Infektionsstoff wurde vielleicht von den Anwohnern des Hafens direkt wieder dem Hafenwasser zugeführt oder er gelangte durch die Siele der Hafenkanalisation wieder hinein, und es erfolgte dann vom Hafen aus die Verseuchung des Wasserleitungsnetzes, die wir schon erwähnt haben.

Die besonderen örtlichen Verhältnisse von Hamburg und Altona haben nun ganz einschneidende Beweise für die Richtigkeit dieser Trinkwassertheorien einerseits und die Unhaltbarkeit der Pettenkoferschen Hypothesen andererseits geliefert. Wie bekannt, ist nämlich die politische Grenze von Hamburg und Altona infolge der Bebauung nur mittelst der Karte festzustellen. Der Uebergang von einer Stadt in die andere ist ein so unmerklicher, daß man an der Grenze beider Städte ohne eine genaue Karte nicht erkennen kann, ob man sich in einer Straße z. B. auf Hamburger oder Altonaer Gebiet befindet. Auf Karten, auf denen man alle Cholerafälle eingetragen hat, zeigte sich nun das für die Anhänger der Trinkwassertheorien allerdings nicht überraschende Ergebnis, daß die Verteilung der Cholerafälle zusammenfiel mit dem Wasserversorgungsgebiet und sich streng auf die politische Grenze, welche auch eine Grenze für die Wasserversorgung bildete, beschränkt hatte (siehe Karte Fig. No. 22). Es wurde beobachtet, wie auf einer Seite einer Straße zahlreiche Cholerafälle vorgekommen waren, während die andere Seite vollkommen frei blieb. Beide Seiten der Straße standen auf demselben Boden, hatten denselben Untergrund, dieselbe Kanalisation, über der Straße war derselbe Himmel, schien dieselbe Sonne, und trotzdem war die eine Seite von Cholera freigeblieben, während auf der anderen Seite Cholerafälle in großer Menge vorkamen. Alles war, wie gesagt, in dieser Straße den Häusern und ihren Bewohnern gemeinsam, nur eines war verschieden, und das war die Wasserversorgung. Es sind zahlreiche Einzelbeispiele ähnlich wie das eben mitgeteilte ausführlich mit Angaben belegt worden, so daß die Hamburger Choleraepidemie direkt der Prüfstein für die Richtigkeit der Kochschen Trinkwassertheorien

Fig. 22. Die Cholera an der Grenze von Hamburg und Altona (August bis November 1892).

● Erkrankungen mit tödlichem Ausgange.

○ Erkrankungen mit Ausgang in Genesung.

⊕ ⊙ Von Hamburg nach Altona eingeschleppte Fälle.

Grenze des Hamburger u. Altonaer Gebietes.

Anmerkung: Es sind sowohl auf Hamburger wie auf Altonaer Gebiet nur diejenigen Cholerafälle eingetragen, welche innerhalb eines 400 m breiten Grenzstreifens nach den amtlichen Listen sich ereignet haben.

geworden ist. Viele derartige Beispiele sind in den Arbeiten von Kübler, Esmarch, Fränkel, Pfeiffer, Kohlstock enthalten (siehe [27], [28], [65]).

Prophylaxe.

Ein Gesamtbild der Seuchenprophylaxe, namentlich soweit sie sich auch auf internationale Maßnahmen bezieht, wird zusammenfassend von E. Gotschlich dargestellt werden. Wir können indessen nicht umhin, auch hier mit einigen Worten auf das Cholerabekämpfungssystem, wie es 1892 von R. Koch entworfen worden ist, einzugehen, weil gerade durch die Wirksamkeit der von Koch geforderten und durchgeführten Maßnahmen die unanfechtbare Richtigkeit der mitgeteilten epidemiologischen Anschauungen bewiesen wird.

Es ist sattsam bekannt, daß man sich in früheren Zeiten beim Herannahen der Cholera aus ihrer Urheimat in den bedrohten Ländern durch strengste Absperrungssysteme, die bis zur Ziehung von militärischen Kordons führten, gegen die Seuche zu schützen suchte, meist ohne jeden Erfolg (Hirsch, Häser, Griesinger[75]). Nach dem, was oben über die Bedeutung des Wassers und der leichten Cholerafälle sowie der Personen, die, ohne erkrankt zu sein, die Kommabacillen in ihren Dejekten tragen (sogenannten Choleraträger), gesagt worden ist, kann man ein anderes Resultat ja auch nicht erwarten. Vor allen Dingen sind auf der Dresdener Konferenz 1893, der fast sämtliche Staaten, jedenfalls alle größeren Staaten Europas, beigetreten sind, alle verkehrserschwerenden Maßregeln bei der internationalen Bekämpfung der Cholera aufgegeben worden. Es bringt keine Gefahr mit sich, wenn in dieser Beziehung noch weitere Erleichterungen für den internationalen Verkehr von Menschen und Waren, namentlich was den Schiffsverkehr anbetrifft, getroffen werden, wie es auf den Internationalen Konferenzen, Paris 1903 und 1911, geschehen ist. Denn seit wir wissen, daß Cholerarekonvaleszenten bis zu 48 oder gar 60 Tagen nach dem Ueberstehen eines Anfalls die Choleravibrionen in ihren Dejekten in vollvirulenter Form enthalten können (Dönitz, Frosch, Kolle, Kutscher), wird man allgemein zugeben müssen, daß durch eine Quarantäne von wenigen Tagen oder Ueberwachung von einigen Tagen nicht mit Sicherheit die Einschleppung des Infektionsstoffes z. B. durch Cholerarekonvaleszenten verhindert werden kann. Desinfektionsvorschriften können natürlich nur da wirksam sein, wo es sich um mit Choleradejekten infizierte Gegenstände handelt, die in feuchtem Zustande gehalten werden. Es kommt hier für praktische Zwecke fast allein die getragene Wäsche Cholerakranker in Frage, in der sich allerdings, wie z. B. der Altenburger Cholerafall bewiesen hat, der Infektionsstoff auf längere Zeit lebensfähig erhalten kann. So hat sich ja auch z. B. wieder 1902 in Aegypten gezeigt, daß das an sich sehr rationell und konsequent durchgeführte Quarantänesystem, welchem die aus Mekka nach dem Niltal, Aegypten und Nordafrika zurückkehrenden Pilger unterworfen werden, die Einschleppung des Infektionsstoffes nach verschiedenen Punkten Aegyptens mit nachfolgenden heftigen Seuchenausbrüchen nicht verhindern konnte. Eine gewisse Herabsetzung der Gefahr wird man ja allerdings gerade durch die Ueberwachung und eventuell die bakteriologische Untersuchung solcher Bacillenträger, wie es die aus Mekka zurückkehrenden Pilger in Cholera-

jahren in bezug auf die Ausbreitung der Cholera sind, erzielen. Aber gerade wegen der Undurchführbarkeit langer Quarantänen, wie sie früher bis zu vielen Wochen und Monaten üblich waren, und andererseits wegen der nicht völlig sicheren Verhütung der Choleraeinschleppung bei Beobachtung kurzer Quarantänen wird nach R. Kochs Vorschlag in Deutschland, dessen Beispiel die meisten europäischen Staaten gefolgt sind, das Hauptgewicht bei der Cholerabekämpfung auf die innerstaatlichen Maßnahmen*) gelegt. Für die Durchführung derselben ist jetzt in dem deutschen Reichsseuchengesetz eine gesetzliche Grundlage geschaffen. Bei den letzten Epidemien haben sich diese Maßnahmen bereits in ganz glänzender Weise in Deutschland bewährt. Während in Rußland von 1891 bis 1894 nach Schätzung über eine halbe Million Menschen der Seuche erlegen sind, ist es in dem gleichen Zeitraum in Deutschland, trotz zahlreicher Ausbrüche der Cholera an den ver-

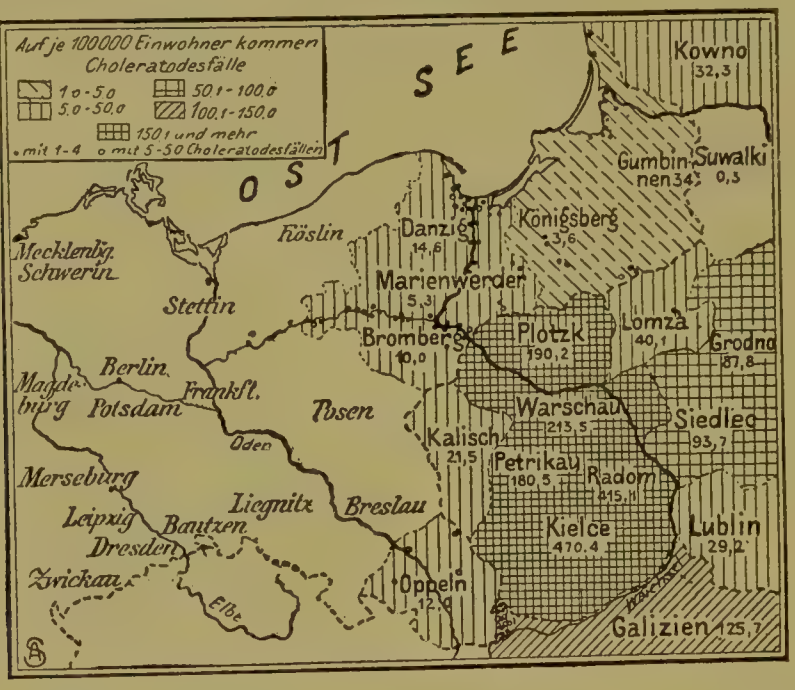


Fig. 23. Choleratodesfälle im östlichen Deutschland und den angrenzenden Bezirken von Oesterreich-Ungarn und Rußland im Jahre 1894.

schiedensten Orten, trotz einer großen Anzahl von Einschleppungen, die über die russische Grenze von Osten her nach Ostpreußen, Westpreußen, Schlesien und Posen erfolgten, zu einer nennenswerten Ausbreitung der Cholera nicht gekommen, und es sind im ganzen kaum 10000 Menschen der Seuche erlegen, wobei fast 9000 der Todesfälle auf den einen Ausbruch in Hamburg kommen, über dessen Bedeutung für die Choleraepidemiologie und -prophylaxis oben schon gesprochen worden ist. In den Jahren 1905—1910 war die Ausbreitung der Cholera in Deutschland trotz der zahlreichen Einschleppungen von Rußland noch geringer (M. Kirchner).

*) Daß in Aegypten wie überhaupt in den Ländern des Orients, namentlich Indien, Persien und Arabien, aus verschiedenen, zum Teil politischen Gründen die Durchführung des rationellen Prohibitivsystems, wie es in den meisten europäischen Staaten vorschriftsmäßig innegehalten wird, nicht ohne weiteres möglich ist oder nur mit großen Schwierigkeiten durchgeführt werden kann, muß zugegeben werden.

Als Grundlage des ganzen Cholerabekämpfungssystems gilt die bakteriologische Choleradiagnose, die bei jedem Fall von Cholera oder Choleraverdacht sofort in besonderen, schon vorher bezeichneten Untersuchungsstellen vorgenommen wird. Aerzte und Familienvorstände sind bei Strafe verpflichtet, jeden Fall von Cholera oder Choleraverdacht sofort der Behörde anzuzeigen. Die bakteriologische Choleradiagnose, die durch Benutzung der Koch-Dunbarschen Peptonmethode in Verbindung mit Züchtung auf Agarplatten und Identifizierung mittelst der Agglutination eine außerordentlich feine und, wie gezeigt worden ist, fast absolut sichere sowie rasch arbeitende ist, dient nun dazu, in rationeller Weise den Infektionsstoff nachzuweisen und ihm in seinen Schlupfwinkeln sozusagen nachzuspüren. Die bakteriologische Choleradiagnose bezieht sich nicht nur auf die Cholerakranken oder unter Choleraverdacht erkrankten Personen bzw. ihre Ausleerungen,

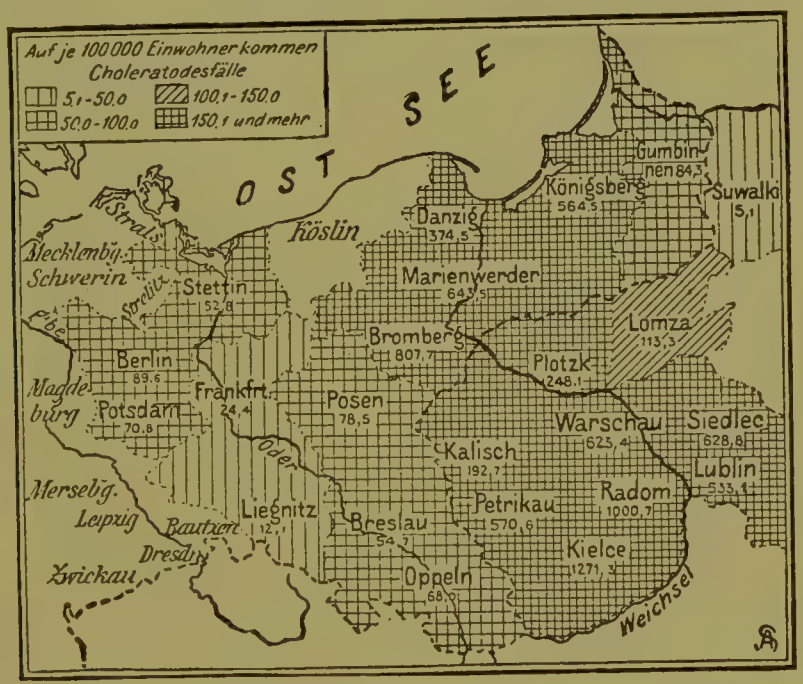


Fig. 24. Choleratodesfälle im östlichen Deutschland und den benachbarten Gouvernements von Rußland im Jahre 1873.

sondern sie wird auch ausgedehnt auf die Umgebung Cholerakranker, im weiteren Sinne auf alle diejenigen, welche mit den Cholerakranken in Berührung gekommen waren, und sie erstreckt sich endlich auch auf die Untersuchung von Wasser, welches mit Cholerainfektionsstoff infiziert sein könnte. Denn man muß an dem Grundsatz festhalten, daß man den Infektionsstoffen um so leichter zu Leibe gehen kann, je mehr man sie durch Untersuchungsmethoden sich zugänglich machen und sie in ihren Schlupfwinkeln aufspüren kann (R. Koch, M. Kirchner, Pfeiffer, Gaffky u. a.).

Die Untersuchungen in den Zentralstellen nehmen keineswegs viel Zeit in Anspruch, falls nur ein mit den Methoden der Choleradiagnostik durchaus vertrauter Stab von Bakteriologen vorhanden ist. Die Ausbildung der letzteren geschieht am besten in eigens zu diesem Zwecke veranstalteten Kursen.

Die staatlichen Maßnahmen im Deutschen Reich können in drei Gruppen eingeteilt werden. Sie betreffen: 1. die Ueberwachung des Schiffs- und Flößerverkehrs auf den Strömen, namentlich den östlichen Strömen, welche erfahrungsgemäß die Ausgangspunkte für Choleraepidemien, wie oben gezeigt, besonders dann werden, wenn Rußland von einer Choleraepidemie heimgesucht ist; 2. die Bekämpfung der einzelnen Choleraausbrüche durch geschulte Sachverständige auf Grund der Bestimmung des Reichsseuchengesetzes und der Ausführungsbestimmungen dazu und 3. die Ueberwachung der Trinkwasserversorgung.

An zahlreichen Stellen der Flüsse und Kanäle des Deutschen Reiches werden zu Cholerazeiten Stationen errichtet, in denen besonders geschulte Aerzte eine Ueberwachung der auf den Flüssen lebenden Schiffer- und Flößerbevölkerung durchführen. Bei jedem Falle von Cholera oder Choleraverdacht werden sofort die sämtlichen Insassen eines Kahnes oder die auf einem Floß lebenden Menschen in besondere, neben diesen Stationen errichtete Beobachtungsanstalten gebracht, ihre Dejekte werden untersucht, sie werden nicht eher entlassen, bis dieselben frei von Cholerabakterien sind, und es findet eine gründliche Desinfektion ihrer Wäsche, sowie des Kahnes statt. Bei den Epidemien von 1893—95, 1905 und 1909 in Deutschland sind zahlreiche Cholerafälle in dieser Weise aufgefunden und namentlich leichte Fälle, die besonders zur Infektion der Kanäle und ihrer Anwohner führen. Im übrigen ist der Personen- oder Güterverkehr in keiner Weise, sei es auf der Eisenbahn oder auf den Dampfschiffen, überwacht oder in irgend einer Weise behindert worden.

Bei Bekämpfung der einzelnen Choleraausbrüche durch geeignete, d. h. mit der Choleraprophylaxe durchaus vertraute Sachverständige und Medizinalbeamte kommt es in erster Linie darauf an, so rasch wie möglich die sichere bakteriologische Diagnose in Händen zu haben und möglichst bald orientiert zu sein, inwieweit die Umgebung der Cholerakranken oder die Bewohner eines Dorfes oder einer Ortschaft bereits mit Cholerabakterien infiziert sind. Der Cholerakranke sowie die „Krankheitsverdächtigen" (Preußisches Seuchengesetz) werden sofort von ihrer Umgebung getrennt und in ein Krankenhaus gebracht. Die Bewohner des Zimmers und des Hauses („Ansteckungsverdächtige") werden entweder in dem Hause unter Beobachtung gestellt oder in besondere Beobachtungsstationen gebracht, ihre Dejekte werden untersucht, und nicht eher erhalten sie Erlaubnis zu vollem freiem Verkehr bzw. werden sie aus der ärztlichen Ueberwachung entlassen, bis ihre Dejekte einige Male untersucht und als völlig frei von Cholerabakterien befunden worden sind. Das Haus und die Wohnung wird desinfiziert, wobei allerdings das Hauptgewicht nicht auf eine allgemeine Wohnungsdesinfektion zu legen ist, sondern auf eine Unschädlichmachung des Cholerakeimes da, wohin er gelangt ist. Es wird sich hier im wesentlichen handeln um die Desinfektion der Dejekte in den Nachtgeschirren und in den Abortgruben, in welche sie meist hineingelangt sind. Ferner sind die Wäsche, das Bett, Eßgeschirr und der Fußboden des Krankenzimmers zu desinfizieren. Das dürfte im allgemeinen genügen, denn die Cholerabakterien leisten der Austrocknung ja keinen Widerstand, und es kann zu einer Verschleppung des Infektionsstoffes durch die Luft

deshalb nicht kommen. Um nichts zu versäumen, ist beim Drohen einer Choleragefahr jeder choleraverdächtige Krankheitsfall bis zur Entscheidung der bakteriologischen Choleradiagnose als ein Cholerafall unter Durchführung entsprechender Maßnahmen zu behandeln. Für die einzelnen Maßnahmen dienen in Deutschland die Ausführungsbestimmungen des Reichsseuchengesetzes bzw. des Preußischen Seuchengesetzes als Unterlage.

Die Gefahr, welche aus der Infektion von kleinen und großen Wasserversorgungsquellen mit Choleravibrionen für die dieselben benutzenden Menschen entsteht, macht es notwendig, die Wasserversorgung in Cholerazeiten einer besonderen Ueberwachung zu unterwerfen, besonders dann, wenn Cholerafälle in einem Orte vorgekommen sind. Es ist bekanntlich besonders wegen der damit verbundenen rechtlichen Folgen oft außerordentlich schwer, in choleraepidemiefreien Zeiten hygienisch beanstandbare Wasserquellen, wie sie z. B. offene Kesselbrunnen darstellen, zu beseitigen (R. Koch, C. Flügge, G. Gaffky). Wesentlich leichter ist dies in Cholerazeiten, wo schon unter der Wirkung der Angst vor der Krankheit viel Entgegenkommen von Behörden und Privatpersonen den dabei mitwirkenden Sachverständigen entgegengebracht wird. Es würde ja das Richtige sein und ist auch sicher zu erstreben, daß in den epidemiefreien Zeiten allmählich die Wasserversorgung in ganz Deutschland, selbst in kleinen Ortschaften und auf dem Lande zu einer völlig einwandfreien gemacht wird. Aber derartige Verhältnisse lassen sich doch im großen und ganzen nicht so rasch erreichen. Ja, häufig ist es sogar außerordentlich schwer, einwandsfreie Wasserquellen ohne kostspielige Anlagen zu schaffen. Es ist das erstrebenswerte Ideal, überall keimfreies Grundwasser als alleinige Trinkwasserquelle zur Benutzung zuzulassen, mag es sich nun um Anlagen für einzelne Häuser, für Ortschaften, große oder kleine Städte handeln. Aber augenblicklich gibt es noch eine große Anzahl von Städten, welche auf Oberflächenwasser angewiesen sind, das natürlich Filterwerke zu passieren hat, ehe es in das Röhrensystem gelangt. Experimentelle Untersuchungen und die praktischen Erfolge haben ge-

Fig. 25. Stromüberwachungsbezirke an der Weichsel und Nogat im Jahre 1905.

zeigt, daß man bei richtigem Betriebe solcher Filterwerke mit einer nicht unerheblichen Sicherheit das Hindurchgelangen von pathogenen Keimen aus dem Rohwasser in das Reinwasser verhindern kann. Dieser Zustand ist, wie R. Koch[102], C. Fränkel & Piefcke nachgewiesen haben, dann im allgemeinen vorhanden, wenn die Durchflußgeschwindigkeit des Wassers beim Filtrieren nicht über 100 mm in einer Stunde beträgt, und wenn man täglich diese Kontrolle der Keimzahl, die 100 pro ccm nicht übersteigen darf, für die einzelnen Filter getrennt durchführt, den Filtrierprozeß überwacht und nach Möglichkeit verhindert, daß Infektionsstoffe an den Entnahmestellen des Rohwassers aus dem Flußlaufe in dasselbe hineingelangen können. Man muß indessen die Oberflächenfiltrierwerke immer nur als einen Notbehelf betrachten.

Therapie.

Die Therapie der Cholera asiatica ist bisher, trotzdem so außerordentlich viel auf diesem Gebiete versucht wurde, noch zu keinen entscheidenden Resultaten gelangt. Ist das schwere Bild der Choleravergiftung erst einmal ausgesprochen vorhanden, so lassen die meisten therapeutischen Maßnahmen im Stich. Die symptomatische Behandlung der Cholerakranken verlangt Herztonica, sobald Herzschwäche besteht, eventuell Adstringentien und Zufuhr von aromatischem heißen Tee, z. B. Pfefferminz, Ersetzung der großen Flüssigkeitsverluste durch subkutane oder intravenöse Zufuhr von NaCl-Lösung. Die Verabreichung von Kalomel hat sich im allgemeinen nicht sehr bewährt, ebensowenig hat der Bolus alba sich Anerkennung verschafft. Neuerdings ist die hypertonische Kochsalzlösung sehr empfohlen worden.

Rogers[212, 333, 334, 335] hat Cholerakranke durch Injektion hypertonischer Kochsalzlösung an Stelle der physiologischen Kochsalzlösung behandelt. Die bei der Cholera durch die starken Wasserverluste bedingte Bluteindickung, die neben der Herzschwäche Urämie bedingt, hatten bereits 1872 Latta & Mackintosh durch Infusionen physiologischer Kochsalzlösung zu bekämpfen gesucht. Die intravenösen Infusionen hypertonischer Kochsalzlösung zur Therapie der Cholera asiatica waren bereits 1893 von Beck & Gärtner vorgeschlagen und auch an einigen Fällen geübt, dann allerdings in Vergessenheit geraten. Rogers verwendet 1,35—1,36-proz. Lösung. Bei kollabierten Cholerakranken und solchen, die einen Blutdruck unter 70 mm Quecksilber haben, wird die hypertonische Lösung bis zur Erzielung eines normalen Blutdruckes infundiert. Die Lösung enthält in 1 Liter:

1,5 g NaCl,
0,45 g Calciumchlorid,
0,7 g Kaliumchlorid.

Die Temperatur der Lösung beträgt 37° C. Es werden ca. $1^1/_2$—$2^1/_2$ Liter infundiert. Bei der Infusion muß die Atmung beobachtet werden; Beschleunigung bedeutet drohendes Lungenödem. Das Eingießen der Lösung in die Vene muß langsam erfolgen, ungefähr 1 Liter in 10 Minuten. Sinkt der Blutdruck wieder unter 70 mm Quecksilber oder tritt Unruhe ein, so wird die Infusion wiederholt.

Die Kranken erhalten in den ersten Tagen keine Nahrung, sondern Mineralwasser als Getränk und Permanganatlösung (0,06—0,35 Kaliumpermanganat auf 500,0 Wasser), die nach Ansicht von Rogers entgiftend wirken soll. Opium darf niemals gereicht werden, wenn Reiswasserstühle bestehen, ebensowenig Abführmittel. Ist von dem Kranken der Kollapszustand überwunden, so wird durch intravenöse Kochsalzinfusionen und Darreichung von Digitalis, Strophantus und Adrenalin der Blutdruck erhöht und die Herztätigkeit angeregt. Rogers hat die Erfolge seiner Therapie durch statistische Angaben erläutert, die hier kurz angegeben werden mögen.

Zeit	Therapie	Zahl der Fälle	Mortalität in Proz.
1895—1905	Rektale und subkut. Injektion	1243	59
1906	Physiol. Kochsalzlösung intravenös	112	51,9
1907	Wie 1895—1905	158	59,5
1908—1909	Hyperton. Infusion intravenös	294	32,6
August 1909 bis Juli 1910	Hyperton. intravenöse Infusion u. Permanganate innerlich	103	23,3

Hierzu bemerkt GÄRTNER:

„Die leichteren Fälle mit sehr geringer Mortalität werden, wie erwähnt, nicht infundiert. Von den infundierten starben 46 Proz. Seit der Einführung der Permanganattherapie ging die Mortalitätsziffer auf 32 Proz. herunter.

Von den nach früherer Erfahrung absolut Verlorenen werden jetzt 59 Proz. gerettet. In Puri wurde die Therapie ebenfalls versucht. Die Mortalität unter den dortigen ungünstigen Verhältnissen (sehr viel alte Leute) sank sofort von 69,5 auf 46 Proz.

In Bilaspur früher 62,7 Proz. Mortalität, nach Einführung der Therapie 23 Proz. Allerdings bezieht sich dieser Erfolg auf nur 39 Fälle."

Wenngleich diese Angaben von ROGERS noch ausführlicher Bestätigung bedürfen, so sind sie doch aus theoretischen Gründen beachtenswert und müssen in größtem Umfange nachgeprüft werden. Es ist ferner zu untersuchen, ob die Kombination dieser therapeutischen Maßnahmen mit der Serumtherapie bessere Resultate ergibt.

Kurz sei hier noch die von UFTJUSHANINOW[309] vorgeschlagene Behandlung der Cholera mit Jod erwähnt. In Jekaterinodor behandelte U. im Sommer 1910 von 425 Cholerakranken 82 Fälle mit Natr. jod. (3-stündlich je 1,0 der 7-proz. Lösung). Kindern verordnete er eine 3-proz. Lösung. Von den 82 so behandelten Fällen starben 21, d. h. 25,6 Proz., von den übrigen 343 Fällen dagegen 157 = 46 Proz. Es war also die Mortalität bei den mit Jod behandelten Fällen um 20,4 Proz. geringer. UFTJUSHANINOW nimmt an, daß das Jod nur die Virulenz der Vibrionen abschwächt, die Vibrionen dagegen nicht abtötet.

Auch die spezifische Therapie ist in den letzten Jahren angewandt worden. Die therapeutische Wirksamkeit der Cholerasera ist in den Jahren 1908 und 1909 in Rußland erprobt worden. Nach dem Berichte von BERTHENSON[328] wurden insgesamt 636 Kranke mit den verschiedenen Serumpräparaten behandelt. Von diesen starben 322, also 51,2 Proz. Zur Anwendung gelangten die Sera von KRAUS (Wien), von SALIMBENI (Institut PASTEUR), von SCHURUPOFF (St. Petersburg) und das im Schweizer Serum- und Impfinstitut in Bern von CARRIÈRE & TOMARKIN[213] hergestellte Choleraserum. Ueber die Herstellung der Sera von KRAUS, SALIMBENI und des Berner Choleraserums, ihre experimentellen Grundlagen und die Beziehungen zur theoretischen Immunitätslehre wird ausführlich von HETSCH in dem Abschnitt „Immunität" berichtet werden. Hier sollen nur einige kurze Angaben über die praktischen Heilerfolge gemacht werden.

Mit dem Serum von KRAUS und SALIMBENI wurden 133 resp. 100 Kranke in den Jahren 1908/1909 in 4 resp. 3 verschiedenen Hospitälern behandelt, aber leider mit geringem Erfolge, so daß von den Aerzten (HALLER-SARATOW, KERNIG[313, 312], KETSCHER und JEGUNOFF[220 u. 311]) jeder Einfluß der Serumtherapie bestritten wurde. STÜHLERN[246], TUSCHINSKI[251, 263] und SCHURUPOFF[291, 292, 219] selbst sprechen dem Choleraserum therapeutische Erfolge zu. Am wirksamsten soll nach STÜHLERN[246] das SCHURUPOFFsche Serum und das von KOLLE, CARRIÈRE & TOMARKIN[213] im Berner Institute herge-

hergestellte Choleraserum sich erwiesen haben. Stühlern rät die kombinierte intravenöse und subkutane Einverleibung der antiendotoxischen Cholerasera in Verbindung mit reichlichen Kochsalzinfusionen als rationellste Therapie der Cholera asiatica.

Hier sei eine Tabelle von Stühlern[246] wiedergegeben, die über die Einzelheiten Auskunft gibt.

Menge des injizierten Choleraserums in ccm	Zahl der behandelten Kranken	Geheilt	Gestorben	Mortalitätsprozent
60— 90	25	14	11	
200— 400 (390)	79	56	23	
400— 600 (590)	27	27	—	
600— 800 (790)	26	18	8	
800—1000	19	10	9	
1040—1390	11	6	5	
Summa	187	131	56	29,9

Nach der Schwere des Choleraanfalles lassen sich die 187 Fälle folgendermaßen qualifizieren:

1) 149 hatten einen sehr schweren Choleraanfall mit exquisitem Stadium algidum; geheilt 93, gestorben 56; Mortalitätsprozent 37,5.

2) 25 Fälle imponierten als mittelschwere Cholera, jedoch mit deutlich ausgesprochenem Stadium algidum; geheilt alle 25; Mortalitätsprozent 0.

3) Bei 13 Kranken wurde die Serumtherapie bei ausgesprochenem Choleraanfall eingeleitet, jedoch ohne Symptome des Stadium algidum. (Keine subnormale Temperatur, leichte Kollapserscheinungen mit Cyanose, Krämpfen, Erbrechen und vermindertem Blutdruck); geheilt alle 13 Fälle; Mortalitätsprozent 0.

Die Mortalität dieser 187 Fälle war also 22,9 Proz. Bei 228 Fällen, die intravenöse Kochsalzinfusion erhielten, betrug die Mortalität 42 Proz., und 142 Fälle, die mit subkutanen Kochsalzinjektionen behandelt worden sind, hatten 54,9 Proz. Todesfälle.

Es ist nach den Berichten der verschiedenen Beobachter sicher, daß schon die Einfuhr großer Mengen von Kochsalzlösung bei den Cholerakranken ein wirksamer therapeutischer Eingriff ist. Es wird dadurch der große Wasserverlust, den der Organismus bei der Cholera erleidet, ausgeglichen, und die Nierentätigkeit angeregt. Stühlern[246] hat nun wichtige Angaben gemacht, die sich auf eine Behandlung der Cholerakranken teils mit Serum + physiologischer Kochsalzlösung, teils mit physiologischer Kochsalzlösung allein, beziehen. Von 742 Kranken, die weder Serum noch systematisch intravenöse Injektionen von Kochsalzlösung erhalten hatten, starben 407 = 54,9 Proz. Von 193 Patienten, welche zwar systematisch Kochsalzinfusionen, aber kein Serum erhalten hatten, starben 64 Personen oder 33,2 Proz. Von 153 Kranken endlich, bei denen sowohl Infusionen als auch Serum angewandt waren, starben 46 Personen oder 30 Proz. Die Zahlen sprechen nach Stühlern immerhin zugunsten der Annahme, daß dem Choleraserum, welches in richtiger Weise hergestellt ist, gewisse therapeutische Effekte zuzuschreiben sind. Die gleichzeitige Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösung erhöht diese Wirkung. (Iwaschenzow[318], Maschanowa[319], Klibanskaja[320], Berdnikow[316,322], Tanner Hewlett[317]).

Von Salimbeni[310] werden Heilwirkungen des Choleraserums hervorgehoben. Bei intravenöser Injektion von Choleraserum wird bei Cholerakranken der Puls sehr bald wieder fühlbar. Die Krämpfe bessern sich sogar bei später tödlich endenden Fällen. Das Erbrechen verschwindet vollständig, die Atembeschwerden lassen nach. Die Diarrhöe wird in den ersten 24 Stunden kaum beeinflußt, die Zahl der Stuhlentleerungen nimmt aber dann ab. Die Cyanose läßt nach, die Haut wird langsam wärmer. Die Urinmengen werden nach und nach reichlicher. „Der Kranke leidet unter quälendem Durst." Das Fieber schwindet.

Bei völlig objektiver Betrachtung dieser Ergebnisse kann man das Choleraserum als ein Unterstützungsmittel bei der Behandlung der menschlichen Cholera zulassen, weil es mindestens unschädlich ist. Es ist nur zu wünschen, daß die Serumtherapie in allen Fällen asiatischer Cholera zur Anwendung gelangt, namentlich in Verbindung mit physiologischen Kochsalzinjektionen zum Vergleich mit der Behandlung nach den Vorschlägen von Rogers[333, 334 u. 335], damit bald ein endgültiges Urteil über den Wert der Serumtherapie bei Cholera gewonnen wird. Das Serum soll so früh wie möglich angewandt und in großen Dosen, 50 bis 120 ccm, gegeben werden. Eine Schädigung des Organismus selbst durch die Einfuhr großer Mengen des Serums hat man nicht beobachten können, selbst bei völligem Daniederliegen der Nierentätigkeit. Von einem sicheren Heilerfolg der Serumtherapie im Stadium algidum der Cholera kann man bis jetzt nicht sprechen.

Choleraähnliche Vibrionen.

Der Choleravibrio gehört zu einer Gruppe von Mikroorganismen der Species Vibrio, von der im Laufe der Zeit mehrere hundert verschiedene Arten gefunden worden sind. Namentlich nach Entdeckung der Peptonmethode ist es mittels dieses Anreicherungsverfahrens gelungen, aus allen möglichen Flüssigkeiten, aus Wasser, Kanaljauche, faulenden Flüssigkeiten der verschiedensten Art, menschlichen Dejekten, Darminhalt usw. den echten Choleravibrionen mehr oder weniger ähnliche Vibrionen zu isolieren, die zum Teil auch ausführlich beschrieben worden sind. In der ersten Zeit nach der Entdeckung des Choleravibrio beanspruchten solche choleraähnliche Vibrionen ein nicht unerhebliches Interesse, weil man damals noch nicht über die heute uns zur Verfügung stehenden sicheren und leicht zu handhabenden Methoden der Differenzierung, wie sie die Immunitätsforschung gebracht hat, verfügte. Heute, wo wir mit den Immunitätsreaktionen (Bakteriolysinen) und der spezifischen Agglutinationswirkung hochwertigen Serums in der Lage sind, die echten Choleravibrionen ohne Mühe zu identifizieren, hat eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Kommabacillen kaum noch Wert. Nur einige von ihnen beanspruchen, sei es wegen ihrer Tierpathogenität oder anderer biologischen Eigenschaften noch größeres Interesse, wie z. B. der Vibrio Metschnikoff. Dieser eigenartige Mikroorganismus, der unten noch kurz beschrieben werden soll, hat nämlich die Fähigkeit, bei Tauben und Meerschweinchen nach Verimpfung kleinster Mengen in eine Hautwunde eine rasch tödlich verlaufende Septikämie hervorzurufen. Während viele der Vibrionen, namentlich derjenigen, die im Wasser, aber auch in Faulflüssigkeiten gefunden worden sind, durch die biologischen Methoden, wie Kulturverfahren oder Tierpathogenität, schon von den Choleravibrionen unterschieden werden können, ist bei einer Anzahl derselben, die alle biologischen und kulturellen Merkmale bis auf ganz unmerkliche Unterschiede mit den echten Choleravibrionen teilen, eine Differenzierung nur mittels der genannten Wirkung des hochwertigen Choleraserums möglich. Wie diese Differenzierung mittels solchen Serums am besten herbeigeführt werden kann, darüber sind bereits genaue Vorschriften bei dem Abschnitt Choleradiagnose gegeben worden. Besondere Vorsicht ist allerdings notwendig bei denjenigen Vibrionen, die aus Wasserproben isoliert sind. Es empfiehlt sich in diesen Fällen, um ganz sicher

zu gehen, in jedem Falle eine genaue Austitrierung der Vibrionen mit einem Choleraserum von genau festgestelltem Wirkungswert vorzunehmen, sowohl mittels des Pfeifferschen Versuches, wie mittels der Agglutinationsprobe. Von den wichtigeren der Vibrionen, die ein besonderes Interesse beanspruchen, geben wir eine kurze Beschreibung, müssen allerdings mit Rücksicht auf den Zweck dieses Buches auf eine ganz ausführliche Beschreibung verzichten und in dieser Beziehung auf die Literatur verweisen.

Vibrio Metschnikovii. Der Vibrio Metschnikoff wurde 1887 von Gamaleïa[73] in Odessa als Erreger einer unter dem Geflügel epizootisch vorkommenden Gastroenteritis entdeckt, welche der Hühnercholera außerordentlich ähnlich ist. Es bestehen Durchfälle und die Tiere können der Krankheit unterliegen. Die Vibrionen finden sich im Darminhalt und im Blut. Den Vibrio Metschnikoff will Kutscher[108] im Wasser der Lahn wiedergefunden haben. Morphologisch ist der Vibrio, dessen Morphologie und Tierpathogenität besonders eingehend von Pfeiffer & Nocht[134] studiert worden ist, dem Choleravibrio außerordentlich ähnlich. Es ist ein echter Vibrio mit einer endständigen Geißel, von lebhafter Beweglichkeit; in der Gelatineplatte erscheinen die Kolonien häufig etwas bräunlicher gefärbt als die Cholerakolonien und haben die Neigung, stark zu verflüssigen und dabei ineinander zu fließen. Das Wachstum ist auf der Gelatine ein recht üppiges, namentlich in Gelatinestichkulturen. Der Vibrio wächst auf allen Nährböden, auf denen der Choleravibrio sich fortentwickeln kann, und zeigt außer auf der Gelatineplatte keine Differenzen von den morphologischen Verhältnissen des Choleravibrio. Er gibt die Cholerarotreaktion.

Ein absolut sicheres Differenzierungsmittel wurde von Pfeiffer & Nocht im Tierversuch gefunden. Diese beiden Autoren fanden, daß man durch Einbringung einer ganz kleinen Menge Kulturmasse, wie sie an einer Nadelspitze hängen bleibt, in eine Hautwunde bei Tauben eine rasch tödlich endigende Vibrionenseptikämie hervorrufen kann, während Impfung selbst größerer Mengen (1—2 Oesen) von Cholerabakterien in eine Hautwunde für Tauben absolut harmlos ist. Es ist allerdings behauptet worden, so zuerst von Gamaleïa, später von Salus[161] und Weibel[185], daß es gelingt, die Virulenz des Choleravibrio durch Taubenpassagen so zu steigern, daß er in gleicher Weise wie der Vibrio Metschnikoff die Tauben tötet. Durch Rindfleisch[153] ist allerdings ausführlich nachgewiesen worden, daß diese Angaben irrtümliche waren.

Auch bei Meerschweinchen sind die infektiösen Eigenschaften des Vibrio Metschnikoff ganz andere als die der Cholerabakterien. Während es mit letzteren nur bei intraperitonealer Injektion verhältnismäßig großer Mengen der Vibrionen, in Flüssigkeit aufgeschwemmt, gelingt, die Tiere zu töten, ohne daß es zu einer Vibrionenseptikämie kommt, gelingt es mit ganz kleinen Mengen von Vibrio Metschnikoff, wie sie an einer spitzen Platinnadel haften bleiben, bei subkutanen Impfungen in eine Hauttasche den Tod der Meerschweinchen unter Erzeugung einer Vibrionenseptikämie herbeizuführen. Bei intraperitonealer Injektion erzielt man mit dem virulenten Vibrio Metschnikoff noch bei Verwendung von $^1/_{100}$ Oese und weniger eine rasch tödlich verlaufende Peritonitis mit zahlreichen Vibrionen im Blut, während man bei Verwendung von virulenten Cholerabakterien erheblich größere Mengen, im Durchschnitt $^1/_{10}$ Oese, als tödliche Minimaldosis setzen kann. Man findet im letzteren Falle die Vibrionen auch wesentlich nur im Peritoneum vor. Auch bei Einbringung in den Darm entfaltet der Vibrio Metschnikoff bei Meerschweinchen pathogene Wirkung, wenn man ihn nach Alkalisierung des Magensaftes per os einführt. Es kommt dann zu einer Gastroenteritis mit zahlreichen Vibrionen im Darminhalt, im Blut und in den Organen.

Auch die Immunitätsreaktionen haben weitere Beweise für die Verschiedenheit des Vibrio Metschnikoff vom echten Choleravibrio gegeben. Zwar hatte Gamaleïa[73] behauptet, man könne bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit Cholerakulturen eine Immunität gegen die Infektion mit dem Vibrio Metschnikoff erzielen, aber R. Pfeiffer konnte nachweisen, daß diese Behauptung sich nicht aufrecht erhalten lasse. Wichtig ist aber vor allem, daß ein hochwertiges Choleraserum im Pfeifferschen Versuch keine Beeinflussung der Metschnikoffschen Vibrionen herbeiführt, während das Serum von Tieren, welche mit dem Vibrio Metschnikoff behandelt sind, wohl Vibrionen auflösende Eigenschaften für ihn selbst erlangt, nicht dagegen für die echten Choleravibrionen.

Spirillum Finkler-Prior. Viel genannt ist seinerzeit dieser Vibrio, der aus den Dejekten eines Falles von Cholera nostras von Finkler & Prior[50]

isoliert wurde. Der Vibrio hat eine große Aehnlichkeit mit dem Choleravibrio, gibt jedoch nicht die Cholerarotreaktion und ist schon damit von dem Choleravibrio zu differenzieren. Er besitzt heute nur noch historische Bedeutung. Das gleiche gilt für den Vibrio Deneke[31], der einen aus Käse isolierten Vibrio darstellt. Auch dieser Vibrio gibt nicht die Cholerarotreaktion.

Vibrio phosphorescens. Dieser Vibrio wurde während des Sommers 1893 in Wasserproben aus der Elbe, Havel, aus dem Rhein und der Spree von Dunbar und Rumpel nachgewiesen. Er wurde anfangs wegen seiner großen Aehnlichkeit mit dem Choleravibrio für eine Cholerakultur gehalten, später wurde dann aber von Kutscher[107] und unabhängig von ihm von Oergel beobachtet, daß Kulturen des Vibrio, namentlich bei einer Temperatur von 22° C (Bouillon- oder Gelatinekultur), die Eigenschaft haben zu leuchten. Der Vibrio, welcher tierpathogene Eigenschaften ungefähr in derselben Weise wie die Choleravibrionen besitzt, wird durch Choleraserum nicht beeinflußt.

Vibrio Iwanoff und Vibrio Berolinensis. Diese beiden Vibrionen beanspruchen deshalb besondere Bedeutung, weil sie beide aus Proben isoliert waren (Faeces und Wasser), denen absichtlich Cholerabakterien zugesetzt waren. Bei dem Vibrio Iwanoff[91] handelt es sich um den Stuhl eines Typhuskranken, dem Cholerabakterien zugesetzt waren, um zu sehen, wie lange sich diese Vibrionen in den Dejekten gegen Desinfizientien widerstandsfähig erhalten und durch die Peptonmethode nachweisen lassen. Die aktive Immunisierung mit Cholerakulturen einerseits und den Kulturen des Vibrio Iwanoff andererseits, wie sie von R. Pfeiffer & Issaeff ausgeführt wurden, ergeben eine wechselseitige Immunität. Der Vibrio Iwanoff unterscheidet sich nur dadurch von den echten Choleravibrionen, daß die Einzelindividuen eine viel längere und gestrecktere Form zeigen, als die Cholerabakterien. Es liegt die Wahrscheinlichkeit sehr nahe, daß der Vibrio Iwanoff nichts weiter ist als eine infolge des Zusatzes der Desinfizientien entstandene morphologische Varietät des echten Choleravibrio. Was den Vibrio Berolinensis betrifft, so wurde derselbe von M. Neisser[122] aus einer Wasserprobe gewonnen, welcher Cholerabakterien zugesetzt waren, um die Haltbarkeit derselben im Wasser zu studieren. Der Vibrio Berolinensis gibt die Cholerarotreaktion und hat die größte Aehnlichkeit mit den Cholerabakterien. Er besaß bei seiner Isolierung schon ziemlich geringe Tierpathogenität, vielleicht ist derselbe nichts anderes als ein Choleravibrio.

Vibrio septicus. Ein interessanter Vibrio wurde aus einem in Danzig vorgekommenen Fall von Cholerine 1896 von Kolle isoliert. Dieser Vibrio verhielt sich morphologisch und kulturell genau wie der Cholerabacillus; er wurde aber durch das spezifische Choleraserum weder agglutiniert, noch im Tierversuch beeinflußt. Derselbe besaß für Tauben keine größere Pathogenität als Cholerabakterien, dagegen tötete er Meerschweinchen in so geringen Mengen und so rasch, wie wir es für kein anderes pathogenes Bakterium bis jetzt beim Meerschweinchen kennen gelernt haben. Wenn von ganz verdünnten Aufschwemmungen des Vibrio in sterilisiertem Wasser nur ein Tröpfchen in eine Hautwunde gebracht wurde, so erlagen die Tiere oft schon in 4—6 Stunden einer Vibrionenseptikämie. Dieses eigenartige Bakterium, welches wegen seines Verhaltens gegenüber Tauben nicht in die Klasse des Vibrio Metschnikoff gehören kann, ist bisher in einer besonderen Veröffentlichung nicht beschrieben worden, weil Kolle kurze Zeit nach Auffindung des Vibrio auf mehrere Jahre ins Ausland ging.

Vibrio Massauah und Ghinda. Diese beiden Vibrionen beanspruchen deshalb eine besondere Besprechung, weil sie längere Zeit für echte Cholerakulturen gehalten wurden. Der Vibrio Massauah wurde von Pasquale[145] in Massauah isoliert. Dort waren Cholerafälle vorgekommen; bei der Ankunft Pasquales war keine Erkrankung mehr zu konstatieren. Der Vibrio wurde isoliert aus den Dejektionen eines Kranken, der indessen anscheinend auch nach der klinischen Beschreibung nicht an Cholera litt. Der Vibrio reagiert nicht auf die spezifische Immunitätsreaktion mit Choleraserum. Besonders wichtig aber ist, daß sich bei ihm vier Geißeln nachweisen lassen, wodurch er ohne weiteres von dem Choleravibrio zu unterscheiden ist. In bezug auf Tierpathogenität verhält er sich ähnlich wie der Vibrio Metschnikovii, in dessen Gruppe er zu gehören scheint, weil er Tauben bei einfacher Impfung wie dieser tötet, ebenso wie Meerschweinchen. Der Vibrio Ghinda wurde von Pasquale aus dem Wasser eines Brunnens in Ghinda gezüchtet. Ghinda liegt in der Nähe von Massauah. Auf den Genuß des Wassers, aus dem der Vibrio isoliert wurde, wurden Choleraerkrankungen, die einige Monate vorher dort vorgekommen waren, zurückgeführt. Der Vibrio Ghinda ist längere Zeit für eine echte Cholera-

kultur gehalten worden. Der Vibrio Ghinda ist verhältnismäßig wenig tierpathogen, er ist aber mittels der spezifischen Immunitätsreaktion zu trennen von dem echten Choleravibrio.

Von den in neuerer Zeit gefundenen Vibrionen verdient der Vibrio Nasik wegen seiner Giftbildung Beachtung. In jungen, 3—4-tägigen Bouillonkulturen werden Gifte gebildet, die Kaninchen bei intravenöser Injektion in Dosen von 0,5—1 ccm in 10—15 Minuten töten. Aber auch vom Subkutangewebe aus töten diese Gifte Kaninchen und Meerschweinchen. Nach Kraus wird das Gift durch Erwärmung auf 58° C zerstört, durch Zusatz von Chemikalien, wie Chloroform, Phenol oder Fällung mit Ammonsulfat geschädigt, während Toluol keine Abschwächung der giftigen Bouillonkulturen bedingt. Die giftigen Filtrate der Bouillonkulturen wirken in vitro stark hämolytisch. Kraus immunisierte Ziegen mit den Toxinen Nasik und will ein antitoxisches Immunserum erhalten haben. Es ist aber die auffällige Tatsache zu verzeichnen, daß auch normales Ziegenserum ebenso stark giftneutralisierend wirkt, wie das antitoxische Serum, wenn Gift und Serum 1 Stunde gemischt in vitro gelassen werden, ehe die Mischung Tieren injiziert wird.

Dem Namen nach mögen kurz folgende Vibrionen erwähnt werden, welche meist aus Wasserproben isoliert wurden: Vibrio Danubicus, V. aquatilis, V. Bonhoff. Eine große Menge von Vibrionen sind von Sanarelli aus dem Wasser der Seine und Marne 1892/93 isoliert worden. Wernicke hat aus dem Elb- und Havelwasser eine ganze Anzahl derartiger Vibrionen, die wegen ihrer Eigenschaft, die Rotreaktion zu geben, als Rotbildner bezeichnet wurden, isoliert. Ferner ist eine große Menge derartiger Kulturen bei den systematischen Wasseruntersuchungen, welche im Institut für Infektionskrankheiten von 1892—94 in großem Maßstabe durchgeführt sind, gewonnen worden. In Hamburg sind in dem unter Leitung von Professor Dunbar[32] stehenden hygienischen Institut, in welchem in ganz gewaltigem Umfange Tausende von Wasserproben aus den Wasserläufen der Spree, Elbe, Havel und Oder mittels des Peptonverfahrens auf Vibrionen untersucht wurden, mehr als 100 Vibrionenspecies gewonnen worden. Die Untersuchungen von Kutscher[108] haben einiges Licht verbreitet, woher höchstwahrscheinlich diese zahlreichen Vibrionen in den öffentlichen Wasserläufen herstammen. Kutscher wies nach, daß in faulenden Flüssigkeiten, namentlich solchen, denen tierischer Kot beigemengt ist, sich ganz gewaltige Mengen von Vibrionen, oft in Reinkultur entwickeln. Kutscher fand auch im Kot von Tieren, die solche faulenden Flüssigkeiten mit ihrer Nahrung aufnehmen, besonders häufig Vibrionen, welche den Choleravibrionen sehr ähnlich sind. In ungezwungener Weise kann man daher wohl annehmen, daß eine große Anzahl der in Wasserläufen vorkommenden Vibrionen aus den Zuflüssen stammt, welche von den mit solchen Faulflüssigkeiten verunreinigten Orten, wie Dunggruben usw., stammen. Dunbar[32, 33] stellte fest, daß die choleraähnlichen Vibrionen in den größeren Flußläufen mit ziemlicher Regelmäßigkeit zu einer bestimmten Jahreszeit auftreten bezw. besonders zahlreich zur Entwickelung gelangen. Namentlich in den Monaten Juli, August und September kommt es höchstwahrscheinlich infolge der günstigen Temperaturbedingungen, die das Wasser für die Entwickelung der Vibrionen dann besitzt, zu einem ziemlich gehäuften Auftreten dieser Vibrionen. Fast alle derselben oder die Mehrzahl derselben, soweit sie große Aehnlichkeit mit Cholerabakterien haben und namentlich tierpathogen waren, sind mittels der spezifischen Immunitätsreaktion auf ihre Identität mit den echten Choleravibrionen untersucht worden, fast ausnahmslos allerdings mit negativem Resultate. Bei einer Anzahl derselben konnte auch durch die sorgfältige Austitrierung mittels des Agglutinationsphänomens, für dessen Ausführung oben die näheren Angaben gemacht worden sind, eine Differenzierung von den Choleravibrionen herbeigeführt werden.

Eine große Anzahl choleraähnlicher Vibrionen sind neuerdings durch die Untersuchungen von Gotschlich, Hetsch, Kolle, Lentz und Otto[193] (l. c.) aufgefunden und genau in ihren morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften, sowie in bezug auf ihr Verhalten gegenüber spezifischen Choleraagglutininen und Bakteriolysinen untersucht. Die Kulturen wurden von Gotschlich in Alexandrien aus den Faeces von cholerakranken und choleraverdächtigen Personen oder gesunden Menschen aus der Umgebung Cholerakranker mittels der Peptonmethode isoliert. Es würde zu weit führen und außerhalb des Rahmens dieses Werkes, das vorwiegend den pathogenen Mikroorganismen gewidmet ist, liegen, sämtliche Vibrionen, 21 an der Zahl, einzeln zu beschreiben oder aufzuzählen. Ich muß hier auf die Originalarbeit verweisen. Einige der Vibrionen unterscheiden sich durch kein morphologisches oder kulturelles Merk-

mal von den Choleravibrionen, von denen sie namentlich in der Gelatineplatte nicht zu unterscheiden waren. Auch die Tierpathogenität war nur bei einigen zur Differenzierung zu benutzen, die auch Tauben bei Impfung mittels infizierter Nadelspitze in den Brustmuskel und Meerschweinchen bei Impfung kleiner Mengen in eine Hauttasche unter Erzeugung von Septikämie töteten. Bei verschiedenen der Vibrionenarten ließen sich 2, 4, 6 und mehr endständige Geißeln nachweisen, während bei der echten Cholera stets nur eine Geißel vorhanden ist. Eine rasche und sichere Differenzierung dieser Vibrionen wurde durch Heranziehung der spezifischen Wirkungen der Choleraagglutinine und Cholerabakteriolysine herbeigeführt. Durch ein hochwertig agglutinierendes Cholera-Kaninchenserum vom Titer 1:5000 wurden diese Vibrionen nicht stärker agglutiniert, als durch normales Kaninchenserum, und bei Verwendung bakteriolytischen Choleraserums nicht stärker im Tierversuchs beeinflußt, als durch das normale Serum derselben Tierart.

Mit jeder der 21 choleraähnlichen Vibrionenarten wurde je ein Kaninchen intravenös vorbehandelt. Die Serumproben dieser Tiere zeigten nun weder Agglutinationswirkung noch bakteriolytische Eigenschaften gegenüber echten Cholerakulturen, sondern nur gegenüber den Kulturen, mit denen sie hergestellt waren und einigen anderen, die untereinander identisch waren. Die systematischen Untersuchungen, welche zu diesen Ergebnissen geführt haben, lassen keinen Zweifel darüber, daß diese während der Choleraepidemie in Aegypten gefundenen Vibrionenarten mit den echten Choleravibrionen nicht das mindeste phylogenetisch zu thun haben.

Für die Entscheidung der Frage, ob diese Vibrionen nicht auch imstande sind, krankmachende Eigenschaften beim Menschen zu entfalten, kommt in erster Linie die Tatsache in Betracht, daß die Vibrionen sämtlich mit der Peptonmethode isoliert sind. Es ist bisher aber keine Vibrionenart (außer den echten Choleravibrionen) bekannt, die in Reinkultur in den Faeces bei choleraähnlichen Erkrankungsfällen gefunden wäre. Ja, es ist bisher überhaupt noch keine Vibrionenart bei Darmerkrankungen (außer den Choleravibrionen) gefunden worden, die neben den Darmbakterien in größerer Menge aufgetreten wären, so daß sie im mikroskopischen Präparat oder bei Züchtungsverfahren in der Ueberzahl vor anderen Darmbakterien gewesen wäre. Aus diesen Gründen wird man den choleraähnlichen Vibrionen kaum eine Bedeutung für die Pathologie zuerkennen können. Daß sie etwa Mikroorganismen im Sinne der Microbes favorisantes von Metschnikoff wären, anzunehmen, ist deshalb nicht angängig, weil sie keineswegs bei allen oder gar der Mehrzahl der Cholerafälle auftreten, und stets in zu geringer Menge vorhanden sind. Auch sind sie zum Teil in cholerafreien Zeiten gefunden. Man wird nicht fehlgehen in der Annahme, daß die choleraähnlichen Vibrionen Wasserbakterien sind, die mit dem Trinkwasser in den Darm gelangen und dort zuweilen eine gewisse Vermehrung erfahren.

Literatur.

1. Abel & Claussen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 1895.
2. — — ebd.
3. Abel & Dräer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20.
4. Abel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 1894.
4a. Koch, R., Berichte v. d. Expedition, veröffentl. im Reichsanzeiger u. Deutsche med. Wochenschr., 1883 u. 1884.
4b. Koch, R. & Gaffky, Bericht üb. d. Tätigk. der zur Erforsch. d. Cholera im Jahre 1883 nach Aegypten u. Indien entsandten Kommission. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 3, 1887.
5. Bonhoff, Arch. f. Hyg., Bd. 26.
6. Bordet, Ann. Pasteur, 1895.
7. Behring & Ransom, Deutsche med. Wochenschr., 1895.
8. Bosc, Ann. Pasteur, 1895.
9. Bujwid, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2.
10. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, 1888.
11. — ebd.
12. — ebd., Bd. 13, 1893.
13. Blachstein, Ann. Pasteur, 1893.
14. — Berl. klin. Wochenschr., 1894.
15. Behring & Nissen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 1890.
16. Bleisch, ebd., Bd. 13, 1893.

17. Bleisch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14.
18. Bolton, ebd., Bd. 1.
19. Brix, Hyg. Rundsch., 1894.
20. Buchner, H., Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., Bd. 25.
21. — Münch. ärztl. Intelligenzbl., 1885 u. Münch. med. Wochenschr., 1887, Nr. 25.
22. Babès, V., 6. intern. Kongr. f. Hyg. u. Demographie, 1887.
23. Bunge, Fortschr. d. Med., 1894.
24. Brieger, Deutsche med. Wochenschr., 1887, Nr. 15 u. 22.
25. Basenau, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23, 1896.
26. Bordoni-Uffreduzzi & Abba, Riv. d'ig. e di med. prat., Giugno 1895.
27. Das Auftreten der Cholera im Deutschen Reiche währ. d. J. 1893 u. 1894. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 11 u. 12.
28. ebd., Bd. 12.
29. Dahmen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12.
30. Biernacki, Deutsche med. Wochenschr., 1892.
31. Deneke, ebd., 1885, Nr. 3.
32. Dunbar, ebd., 1893 und Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 9.
33. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896.
34. Dunham, ebd., Bd. 2, 1887.
35. Dönitz, ebd., Bd. 18.
36. — ebd., Bd. 18, 1894.
37. Dieudonné, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 9.
38. v. Esmarch, ebd., Bd. 12.
39. — ebd.
40. v. Ermengem, La sém. méd., 1893.
41. Escherich, Münch. ärztl. Intelligenzbl., 1884.
42. Elsner, Arch. f. Hyg., Bd. 21, 1894.
43. — ebd., Bd. 19, 1893.
44. Fischer, B., Deutsche med. Wochenschr., 1893.
45. — ebd., 1893 u. 1894.
46. Fränkel, C., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 12.
47. — Deutsche med. Wochensch., 1892.
48. Frosch, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 11, 1895.
49. Fränkel, E., Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 46 u. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 1888.
50. Finkler & Prior, Ergänzungshefte z. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspfl., Bd. 1, 1885, H. 5 u. 6.
51. Fokker, Deutsche med. Wochenschr., 1893.
52. Flügge, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893.
53. Ferran, C. r. de l'acad., T. 101, 1895.
54. Friedrich, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 8, 1893.
55. Freymuth & Lickfett, Deutsche med. Wochenschr., 1893.
56. Forster, Hyg. Rundsch., 1893.
57. Gosio, Arch. f. Hyg., Bd. 21.
58. — ebd., Bd. 21 u. 22, 1894.
59. Günther, Einf. in das Stud. d. Bakteriol., 8. Aufl., Leipzig, G. Thieme, 1902.
60. — ebd., Der Choleravibrio, S. 451 ff.
61. — Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 49.
62. — Hyg. Rundsch., 1894, Nr. 16.
63. Gotschlich & Weigang, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20.
64. Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20, 1895.
65. Maßregeln geg. d. Cholera im Gebiete d. Deutsch. Reiches, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 12, 1896.
66. Flügge, Cholera in Schlesien. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 12, 1896.
67. Gruber, Wien. med. Wochenschr., 1887, Nr. 7 u. 8.
68. — ebd.
69. Gruber & Wiener, ebd., 1892.
70. — — ebd. u. Arch. f. Hyg., Bd. 15, 1892.
71. Gruber, Arch. f. Hyg., Bd. 20, 1894.
72. — Münch. med. Wochenschr., 1895.
73. Gamaleïa, Ann. Pasteur, 1889 et 1888.
74. Hankin. Brit. med. Journ., 1892.
75. Griesinger, Infektionskrankh. in Virch. Handb. d. Path., Bd. 2, II. Abt., Erlangen 1857.
76. Hasterlick, Wien. klin. Wochenschr., 1893.
76a. Günther, Einführung in das Studium der Bakteriologie, 6. Aufl., 1906.

Fig. 1.

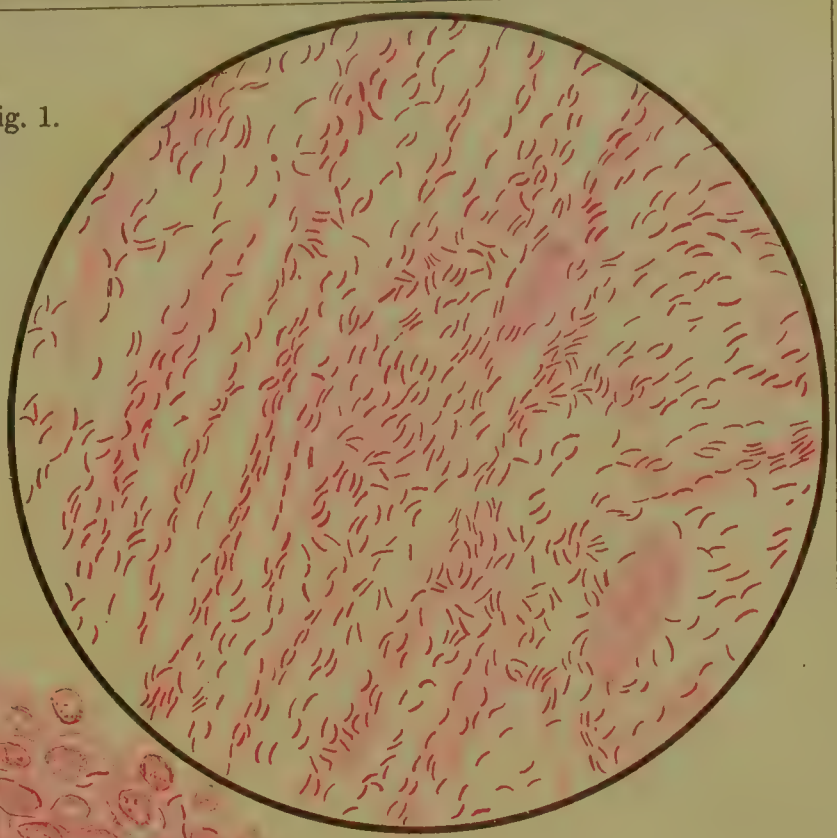


Fig. 1. Ausstrichpräparat aus Schleimflocke vom Dünndarminhalt bei Cholera.

Fig. 3.

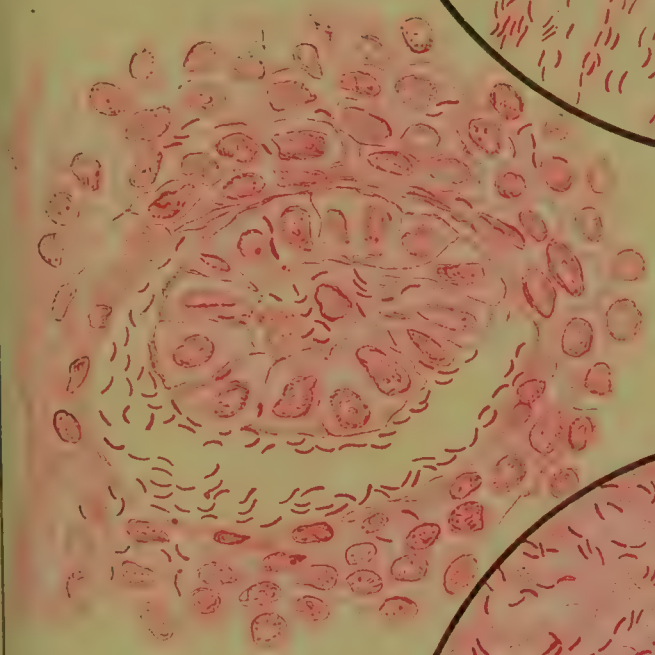


Fig. 3. Schnitt durch die Schleimhaut des Duodenum bei Cholera asiatica (nach R. Koch).

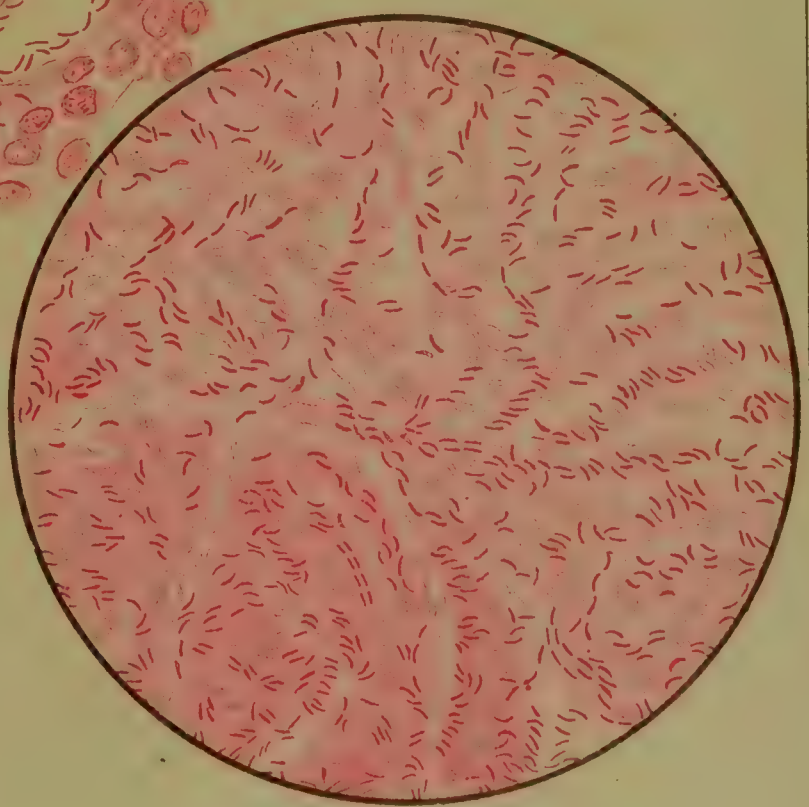


Fig. 2. Deckglaspräparat von Faeces bei Cholera. Neben den Vibrionen Darm-Spirochäten.

Fig. 2.

LONDON SCHOOL OF
LIBRARY
CAL MEDICINE

Fig. 1.

Fig. 2.

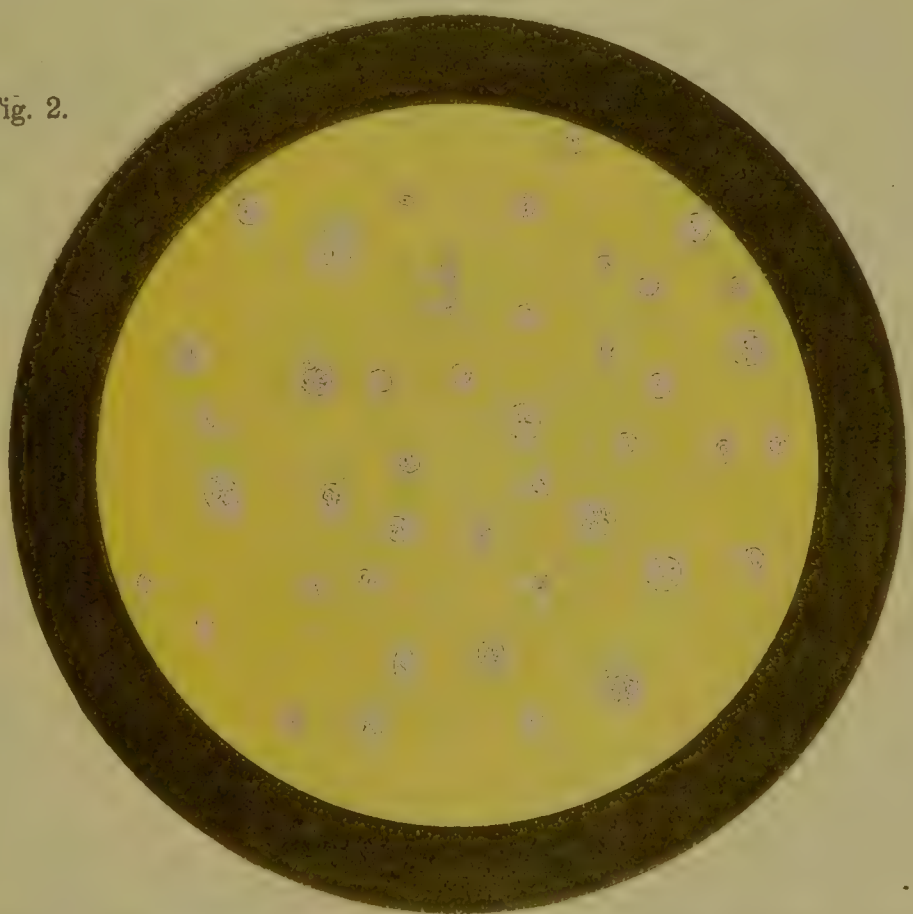


Fig. 1. Verschiedene Typen von Cholerakolonien in Gelatine. Alter der Kolonien 36—48 Std. (Vergr. 50 : 1.)

Fig. 2. Cholerakolonien in Gelatine. 24 Std. alt. Typus „hell". (Vergr. 50 : 1.)

Fig. 3.

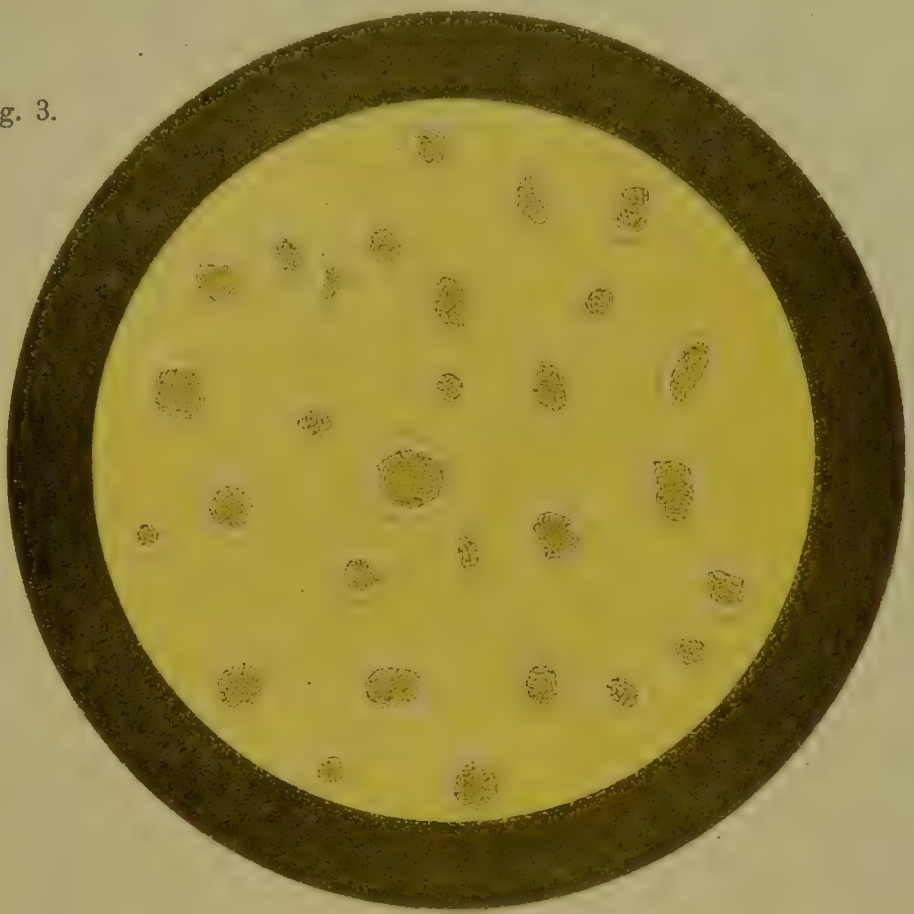


Fig. 4.

Fig. 3. Cholerakolonien in Gelatine (24 Std. alt). Typus „trübe". (Vergr. 50 : 1.)
Fig. 4. Cholerakolonie in Gelatine (48 Std. alt). Typus „hell". (Vergr. 125 : 1.)

Fig. 1.

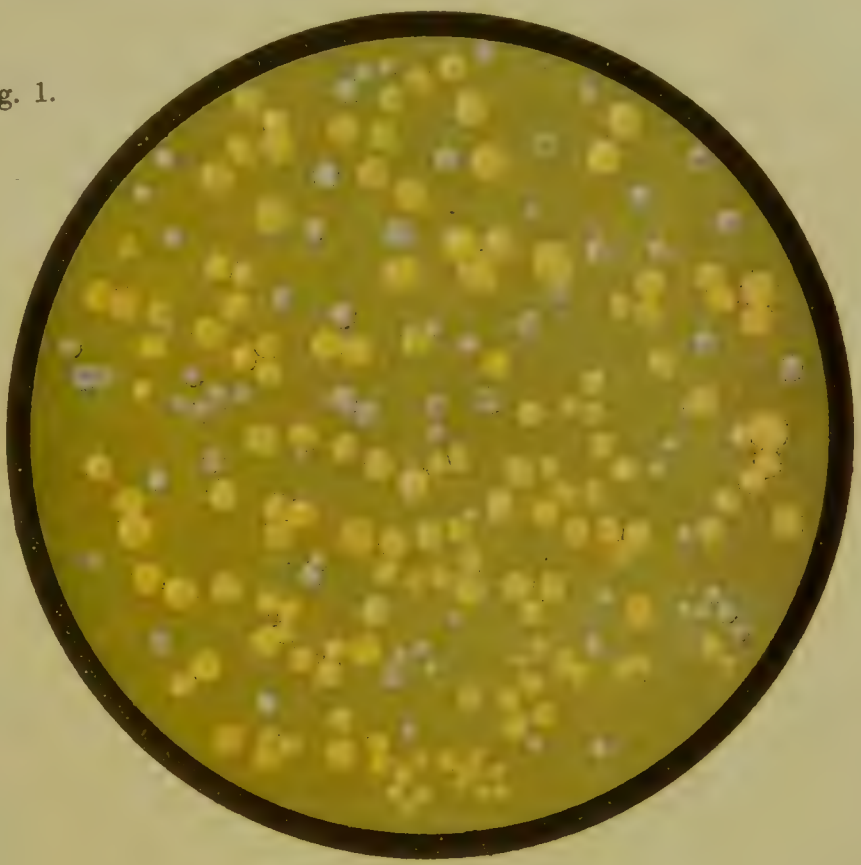


Fig. 2.

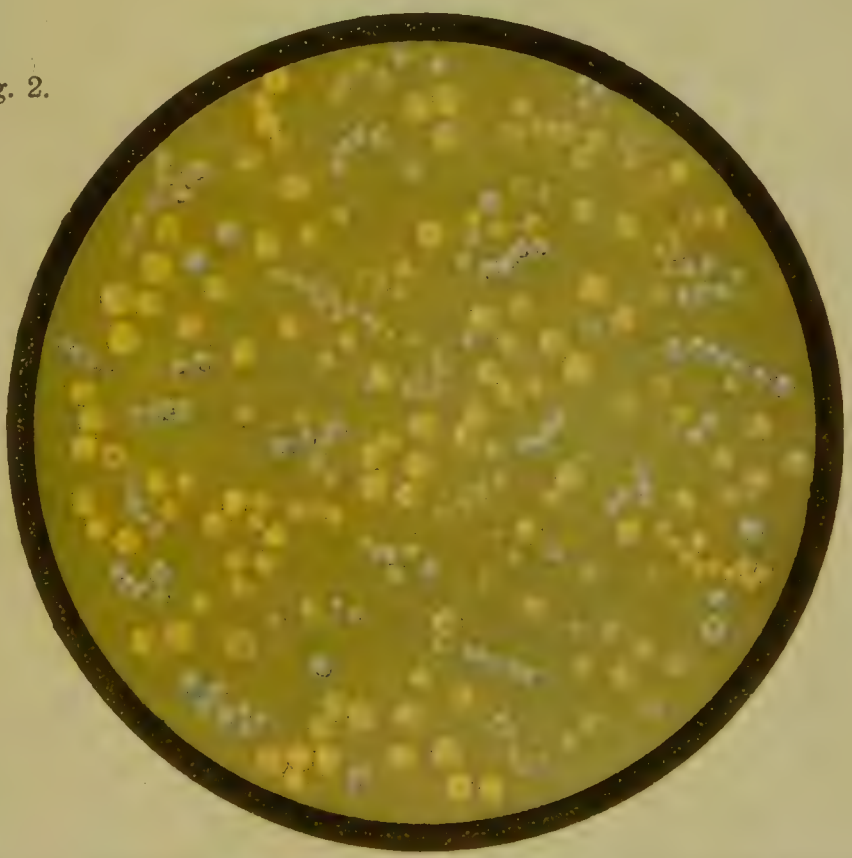


Fig. 1. Cholerakolonien auf Agar von typischem Wachstum gemischt mit Bacterium Coli-Kolonien (Ausstrich aus Faeces).

Fig. 2. Cholerakolonien atypisch, zum Teil mit Ringbildung und mehr gelblichem Ton, gemischt mit Bacterium Coli-Kolonien (Ausstrich aus Faeces).

Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

77. Hueppe, Fortschr. d. Med., 1885, Nr. 14.
78. Hueppe & Scholl, Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, 1888.
79. Hueppe, Deutsche med. Wochenschr., 1891.
80. Hueppe & Fajans, Arch. f. Hyg., Bd. 20, 1894.
81. Heider, Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 1893.
82. — ebd., Bd. 18 u. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19.
83. Hankin, Ann. Pasteur, 1896.
84. — ebd.
85. van't Hoff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897.
86. Hirsch, Handb. d. Pathol., Stuttgart 1886.
87. Haeser, Geschichte der Medizin, Jena 1875.
88. Hesse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15.
89. Heim, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, Nr. 11/12, 1892.
90. Issaeff & Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, 1894.
91. Ivanoff, ebd., Bd. 15, 1894.
92. Kamen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 1895.
92a. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, 1894.
93. Karlinski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896.
94. Carillon, Sem. méd., 1884.
95. Karlinski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896.
96. Kiessling, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8, 1893.
97. Kirchner, M., Berl. klin. Wochenschr., 1892.
98. Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3, 1888.
99. Klein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 1893.
100. Koch, R., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14 u. 15, 1893.
101. — Konf. z. Erört. d. Cholerafrage, 1884. Deutsche med. Wochenschr., 1885.
102. — Wasserfiltration u. Cholera. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 15, 1893.
103. — ebd., Bd. 14, 1893.
104. Kolle, W., ebd., Bd. 18, 1894.
105. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1894.
106. Kuprianow, Arch. f. Hyg., Bd. 19, 1893.
107. Kutscher, Deutsche med. Wochenschr., 1893.
108. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 1895.
109. Lazarus, Berl. klin. Wochenschr., 1892.
110. Löffler, Greifswalder med. Verein, 1892.
111. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889.
112. — ebd., Bd. 7, 1890.
113. — ebd., Bd. 13.
114. Lubarsch, Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 43.
114a. Marx, Experim. Diagnostik d. Infektionskrankh., Berlin, Hirschwald, 1902.
115. Maassen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 9, 1894.
116. Metschnikoff, Ann. Pasteur, T. 8, 1894.
117. — ebd., 1893.
118. — ebd., 1893, Nr. 7.
119. — ebd., 1894.
120. — ebd., 1896.
121. Miller, W. D., Deutsche med. Wochenschr., 1885.
122. Neisser, M., Arch. f. Hyg., Bd. 14, 1893.
123. Neumann & Orth, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896.
124. Nicolle & Morax, Ann. Pasteur, 1893.
125. Nicolle, ebd., 1896.
126. Nikati & Rietsch, Deutsche med. Wochenschr., 1884 u. Arch. d. physiol. norm. et path., 1885.
127. Nicolle, Ann. Pasteur, 1896.
128. Pestana & Bettincourt, Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, 1894.
129. v. Pettenkofer & Emmerich, Münch. med. Wochenschr., 1892, Nr. 46.
130. v. Pettenkofer, (Choleralehre), Arch. f. Hyg., Bd. 6 u. 7, 1886 u. 1887, u. Arch. f. Hyg., Bd. 18, 1893.
131. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44.
132. Petri, Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, 1889.
132a. — Der Cholerakurs im Kais. Ges.-Amte, Berlin, Richard Schötz 1893.
133. Pfeiffer, R. & Wassermann, ebd., Bd. 14, 1893.
134. Pfeiffer & Nocht, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, 1889.
135. Pfeiffer, R., (Choleragift), Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16.
136. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894, Bd. 19, 1895, Bd. 20, 1895.
137. Petri, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 6, 1890.

138. Pfeiffer, R., Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr., **1896**.
139. Pfeiffer, R. & Issaeff, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, **1894**.
140. Pfeiffer, R., ebd., Bd. 11, **1892**.
141. Pfuhl, E., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, **1894**.
142. — Deutsche med. Wochenschr., **1892**.
143. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, **1894**, Nr. 38.
144. Poehl, Bericht d. Deutschen chem. Ges., **1886**, 19. Jahrg.
145. Pasquale, Giorn. med. d. R. Esercito e della R. Marina, Roma **1891**.
146. Reincke, Deutsche med. Wochenschr., **1894**.
147. — Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 11, **1895**.
148. — ebd., **1894**.
149. Renk, Fortschr. d. Medizin, Bd. 11.
150. Rénon, Ann. Pasteur, **1892**, Nr. 4.
151. Renvers, Deutsche med. Wochenschr., **1894**.
152. Roux, Metschnikoff, Taurelli-Salimbeni, Ann. Pasteur, T. 10, **1896**.
153. Rindfleisch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, **1896**.
154. Rumpel, Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 7.
155. Ruppin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18.
156. Russel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, **1891**.
157. Salkowski, Virch. Arch., Bd. 110, **1887**.
158. Sawtschenko, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, **1892**.
159. Sanarelli, Ann. Pasteur, **1893**.
160. — ebd., **1894**.
161. Salus, Arch. f. Hyg., Bd. 19, **1893**.
162. Schoffer, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 11, **1895**.
163. — ebd.
164. Schottelius, Deutsche med. Wochenschr., **1885**.
165. — ebd., **1885**, Nr. 14.
166. Schumburg, Veröffentl. auf d. Gebiete des Mil.-Medizinalwesens, **1894**.
167. Sobernheim, Hyg. Rundsch., **1893**.
168. — ebd., **1893**, Nr. 22.
169. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20.
170. Spronck, Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde, **1893**.
170[a]. Stricker, Studien zur Cholerafrage, Wien **1893**.
171. Stutzer & Burri, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14, **1893**.
173. Wernicke, Hyg. Rundsch., **1895**.
174. Thomas, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 32, **1893**.
175. Uffelmann, Berl. klin. Wochenschr., **1893**.
176. Wutzdorf, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 11, **1895**.
177. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, **1889**.
178. Verhandl. d. Cholerakonf., Berlin **1885**.
179. Voges, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 18.
180. Voges & Lickfett, ebd., Bd. 18, **1895**.
181. Voges, ebd.
182. Vogler, Deutsche med. Wochenschr., **1893**.
183. Wallichs, ebd., **1892**, S. 1050.
184. Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14.
185. Weibel, Arch. f. Hyg., Bd. 31, **1894**.
186. Weiss, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18.
187. Wernicke, Arch. f. Hyg., Bd. 21.
188. Wiener, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, **1896**.
189. William, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14.
190. Zabolotny & Sawtschenko, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15.
191. Zenthöfer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16.
192. Kolle, Vorträge über Choleradiagnose im Cholerakurs des Kgl. Instituts f. Infektionskrankh., Klin. Jahrb., **1903**.
193. Gotschlich, Hetsch, Kolle, Lentz, Otto, Beiträge zur Choleradiagnose, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., **1903**.
194. Schauffler, Allgem. med. Central-Ztg., **1902**, Nr. 70.
195. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 12.
196. Eijkmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901**.
197. Kolle & Meinicke, Klin. Jahrb., Bd. 15, **1905**.
198. Kraus & Pribram, Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 39.
199. Kraus & Clairmont, ebd., **1900**, Nr. 3.
200. — — ebd., **1901**, Nr. 42.

201. Office internat. d'hyg. publ., **1910**, Nr. 12.
202. Ottolenghi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, H. 4, **1911**.
203. Harding, Lancet, **1910**.
204. Schumburg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, H. 2, **1902**.
205. Testi, La riforma med., **1902**, Nr. 41.
206. Brau & Denier, C. r. de l'acad. d. sc., **1906** u. Ann. de l'Inst. Past., **1906**, Nr. 7.
207. Hahn, Münch. med. Wochenschr., **1906** u. **1910**, Nr. 14.
208. Kraus, Wien. klin. Wochenschr., **1903** u. **1906**, Nr. 22.
209. Mac Fayden, Centralbl. f. Bakt., **1907**.
210. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 15, 18, 20.
211. Ransom, Deutsche med. Wochenschr., **1895**.
212. Rogers, Brit. med. journ., **1910**.
213. Carrière & Tomarkin, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, H. 11.
214. v. Stühlern, Russky Wratsch, **1909**.
215. Pilon, Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, H. 3/4.
216. Kolle, Deutsche med. Wochenschr., **1909**.
217. Strong, Philippine journ. of sc., Vol. 2, **1907** u. Centralbl. f. Bakt., Bd. 37.
218. Salimbeni, Ann. Pasteur, T. 24, **1910**.
219. Schurupow, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, **1909**.
220. Jegunow, Russky Wratsch, **1909**.
221. Baerthlein, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 9.
222. v. Loghem, Centralbl. f. Bakt., Bd. 57, H. 4, **1909**.
223. Schumacher, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 54, **1906**.
224. Zirola, G., Igiena med., Vol. 1, Nr. 11/12, **1909**.
225. Ruffer, Ges. f. ägypt. Veröffentl., **1907**, 23.
226. Neufeld & Haendel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, **1907**.
227. Kraus & Fukuhara, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, H. 1, **1909**.
228. Kraus & Pribram, Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.
229. Kraus & Prantschoff, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 11.
230. Meinicke, Zeitschr. f. Hyg., **1905**, 165.
231. Baerthlein, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, H. 4, **1911**.
232. Laubenheimer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, H. 5, **1909**.
233. Zlatogoroff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, H. 2, **1909**.
234. Friedberger & Luerssen, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 40.
235. Dunbar, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 39.
236. Strószner, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 5.
237. Sineff & Drosdowitsch, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, H. 3, **1909**.
238. Hachla & Holobut, ebd., H. 2, **1909**.
239. Todd, Transactions of the pathological society of London, Vol. 53, **1902**.
240. Pergola, Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, H. 1, **1911**.
241. Bordet & Gengou, Ann. Pasteur, **1901**.
242. Neufeld & Woithe, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, H. 3.
243. Ruffer, A., The Brit. med. journ., **1907**.
244. Huntemüller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, H. 1, **1909**.
245. Dieudonné, ebd.
246. Stühlern, Med. Klinik, Bd. 50, **1909**.
247. Kulescha, Klin. Jahrb., Bd. 24, **1910**.
248. Rieder, Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 10.
249. Emmerich, ebd., **1909**, Nr. 38.
250. Schütze, Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 26.
251. Tuschinsky, Russky Wratsch, **1909**, Nr. 1.
252. Markl, Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, **1906**.
253. Bocchia, Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, H. 5.
254. Bordet, Ann. de l'inst. Pasteur, Bd. 14, **1900**.
255. Haendel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, **1908**.
256. de Besche & Kon, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, H. 2.
257. Barrenscheen, H., Centralb. f. Bakt., Bd. 50, **1909**.
258. Swensohn, N., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 64, H. 3, **1909**.
259. Kopp, Russky Wratsch, **1909**, Nr. 6.
260. Schirnoff, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1908** u. Russky Wratsch, **1909**, Nr. 8.
261. Glaser & Hachla, Centralbl. f. Bakt., Bd. 57, H. 4.
262. Weisskopf, Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 33.
263. Tuschinsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, S. 91.
264. Crendiropoulo & Panayotou, ebd., Bd. 55, 248.
265. Esch, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, 559.
266. Deelemann, Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, Bd. 13, 374.

267. Bandi, Riv. crit. di clin. med., Vol. 11, Nr. 47—50, 1910.
268. Pergola, La diagnosi. Igiene med., 1911, Nr. 2.
269. Bürgers, Hyg. Rundsch., 1910, 169.
270. Gotschlich, F., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, 1906.
271. Mühlens & v. Raven, ebd., Bd. 55, 1906.
272. Kraus, Wien. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 50.
273. Kraus & Pribram, ebd., 1905, Nr. 39.
274. — — ebd., 1906, Nr. 22.
275. Kraus & Prantschoff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, 1906.
276. Prausnitz, C., Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 19.
277. Tsuzuki & Miyasaki, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, 1903, H. 7.
278. Neisser & Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36.
279. Koch, R., Deutsche med. Wochenschr., 1890.
280. — Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, Bd. 3 u. 4.
281. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14.
282. Pfeiffer, ebd., Bd. 14, 16, 18, 20.
283. Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 7.
284. Gamaleia, Arch. de méd. expér., 1892.
285. Issaeff & Kolle, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16.
286. Besredka, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1906.
287. Salimbeni, ebd., 1902, 1906.
288. Grundegger, R., Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 52.
289. Kraus & Russ, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 1908.
290. Raskin, ebd., Bd. 52, H. 4.
291. Schurupow, Russky Wratsch, Nr. 40, 1908.
292. — ebd., Nr. 18 u. 19.
293. Kulescha, Russky Wratsch, 1909, Nr. 44.
294. Kowalenko, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1910.
295. Neisser, M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 1906.
296. Massini, Archiv f. Hyg., Bd. 61, 1907.
297. Burk, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 45, 1907.
298. Pribram, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1906.
299. Stokvis, Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., fasc. I, Nr. 2. 1909.
300. Haendel & Woithe, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 34.
301. Gruber & Wiener, Arch. f. Hyg., Bd. 15.
302. Cantani, Deutsche med. Wochenschr., 1886.
303. Klemperer, Berl. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 32.
304. Metschnikoff, Roux & Salimbeni, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1896, Nr. 5.
305. Blell, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, 1906.
306. Lustig & Galeotti, Arch. di biol. norm. e. pathol., Anno 63, fasc. 5.
307. Sobernheim, in „Handb. d. Technik u. Method. d. Immunitätsforschung" von Kraus & Levaditi, 1908.
308. Müller, R., Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, 1911.
309. Uftjushaninow, Prakticzesky Wratsch, 1911, Nr. 10.
310. Salimbeni, in „Handb. d. Technik u. Method. d. Immunitätsforschung" von Kraus & Levaditi, 1911.
311. Jegunow, Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 24.
312. Albanus, G., Chanutina, M., Krewer, L., Zeidler, Kernig, Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 41.
313. — — — — — Russky Wratsch, 1909, Nr. 36.
314. Müller, R., Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 17.
315. Swerew, Russky Wratsch, 1909, Nr. 33.
316. Berdnikow, A., ebd., 1909, Nr. 18.
317. Tanner Hewlett, Lancet, 22. Okt. 1910.
318. Iwaschenzow, Russky Wratsch, 1910, Nr. 26.
319. Maschanow, ebd., 1910, Nr. 22.
320. Klibanskaja, ebd., 1910, Nr. 1.
321. Wassiljewa, ebd., 1910, Nr. 3.
322. Berdnikow, Arch. des sc. biol. St. Petersburg, T. 19, p. 373.
323. Friedberger, G., Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 1905.
324. Kraus & Müller, Wien. klin. Wochenschr., Bd. 23, 1910, H. 44.
325. Krakow, Russky Wratsch, 1909, Nr. 16.
326. Ruata, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 44, 1907.
327. Liefmann & Nieter, Med. Klinik 1906, Nr. 10.
328. Berthenson, St. Petersb. med. Wochenschr., 1909.
329. Abel, Bakter. Taschenbuch, 15. Aufl., S. 94.

330. Gaertner & Beck, Wien. klin. Wochenschr., 1893, Nr. 31.
331. Gaertner, Das Oesterreichische Sanitätswesen, 1911, Nr. 35 u. 36.
332. Rosner, Wien. med. Wochenschr., 1895, Nr. 9 u. 10.
333. Rogers, The Philippine journal of science, Vol. 4, 1909.
334. — Proceedings of the Royal Society, London, Vol. 81, 1909, Ser. B.
335. — ebd., 1911.
336. Kolle & Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten, 3. erw. Auflage, 1911.
337. Klin. Jahrbuch, 1906. Cholerabekämpfung in Preußen.
338. Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykologie, 1890.
339. Fahr, In Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie usw., Jahrg. 13, 1909.
340. Koch & Gaffky, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 3, 1887.
341. Böhme, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 40.
342. Kühne, Centralbl. f. klin. Med., 1887, Nr. 24.
343. Pfeiffer, Deutsche med. Wochenschr., 1887, Nr. 11.
344. Finkler & Prior, Ergänzungshefte z. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege, Bd. 1, 1885.
345. Deneke, Deutsche med. Wochenschr., 1885, Nr. 3.
346. Pfeiffer, R., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 1889.
347. Dunbar, W. P., ebd., Bd. 21, 1896.
348. Brieger, L., Berl. klin. Wochenschr., 1887, Nr. 27.
349. — ebd., Nr. 44.
350. Cahen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2, 1887.
351. Kraus, R., Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 22.
352. Meinicke, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 23.
353. Gaffky, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1893.
354. Wolffhügel, G., & Riedel, O., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1886.
355. Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 1888.
356. Kruse, Allgemeine Mikrobiologie, Leipzig, F. C. W. Vogel, 1910.
357. Liborius, ebd., Bd. 1, 1886.
358. Schultz-Schultzenstein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901.
359. Hochstetter, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, 1887.
360. Fraenkel, C., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 1888.
361. Liborius, P., ebd., Bd. 2, 1887.
362. Almquist, ebd., Bd. 52, 1906.
363. Sewastianoff, ebd., Bd. 65, 1910.
364. Vincenzi, Deutsche med. Wochenschr., 1887, Nr. 17 u. 26.
365. Gaffky, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 10, 1894.
366. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 11, 1895, u. Bd, 12, 1896.
367. Pettenkofer, Münch. med. Wochenschr., 1894, Nr. 12 u. 13.
368. Haffkine, Bull. med., 1892, Nr. 67.
369. — Brit. med. journ., 1895, Vol. 2, und 1899, Vol 2.
370. — Indian. med. gaz., Vol. 30.
371. — Wien. med. Blätter, 1895, Nr. 52.
372. Kolle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, H. 6/7, 1896.
373. — ebd., H. 4/5.
374. — Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 1.
375. Rossbach, in v. Ziemssens Handb. d. spez. Path. u. Ther., III, Bd. 2, 1886.
376. Guebert, Russky Wratsch, 1905, Nr. 21.
377. Samuel, Deutsche med. Wochenschr., 1887, Nr. 3 u. 4.
378. Mc Combie, Lancet 1906.
379. Hetsch, Handb. d. path. Mikroorg. v. Kolle & Wassermann.
380. Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1884, Nr. 32.
381. Gaffky, Klin. Jahrbuch, Bd. 16, 1907.
382. Hetsch, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 45, 1903.
383. Heim, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 5.
384. Hetsch, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, 1903, H. 12.
385. Kraus, Zeki Zia, Zubrzciky, Wien. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 30.

II.

Choleraimmunität.

Von

Stabsarzt Dr. **H. Hetsch**
in Berlin.

Geschichtliches.

Die Tatsache, daß Menschen, die Cholera überstanden haben, gegenüber späteren Infektionen immun sind, war schon vor der Entdeckung des Choleravibrio bekannt. Während jedoch bis zu diesem Zeitpunkt wie über das Wesen der Choleraerkrankung überhaupt, so auch über die Choleraimmunität die widersprechendsten Anschauungen Platz gegriffen hatten, konnten erst mit der Entdeckung des Choleraerregers durch Robert Koch die Fragen nach dem Wesen und der Bedeutung der Choleraimmunität auf der Basis der ätiologischen Forschung experimentell in Angriff genommen werden.

Der erste Forscher, der sich experimentell mit Immunisierungsversuchen gegen Cholera beschäftigte, war ein spanischer Arzt Ferran[23–25], der als Schüler Pasteurs die von diesem bei Versuchen mit Hühnercholera und anderen Infektionskrankheiten gewonnenen Erfahrungen auch auf die Choleraimmunisierung übertragen zu können glaubte. Er behandelte Meerschweinchen mit Bouillonkulturen, die aus Choleradejekten gewonnen waren, und beobachtete, daß diejenigen Tiere, welche diese Behandlung überstanden, gegen weitere Infektionen mit tödlichen Dosen geschützt waren. Diese Tierversuche Ferrans sind allerdings, wie spätere Untersuchungen zeigten, wenig einwandsfrei gewesen. Trotzdem stellte dieser Forscher in ziemlich großem Umfange Immunisierungsversuche mit Cholerakulturen an Menschen an. Wenn somit Ferran auch das unbestreitbare Verdienst bleibt, als Erster auf die Immunisierungsmöglichkeit bei Cholera hingewiesen zu haben, so verloren seine Arbeiten doch bedeutend an Wert dadurch, daß er mit unreinen Kulturen arbeitete und sich über das Wesen der von ihm beobachteten auffallenden Tatsachen keine näheren Aufklärungen zu verschaffen bemüht war.

Das Studium der zur Immunisierung gegen Cholera führenden Vorgänge war anfangs innig verknüpft mit demjenigen der Giftbildung des Choleravibrio. Als Koch in präziser Weise das Bild der Choleraerkrankung als eine Vergiftung durch die von den Choleravibrionen gebildeten Toxine hingestellt hatte, nahm das Studium der Frage nach der Natur des Choleragiftes die Forscher lange Zeit in Anspruch. R. Pfeiffer[107] gelang es zuerst nachzuweisen, daß das Choleragift ein Bestandteil der Bakterienleiber, also ein Endotoxin ist und sich leicht durch vorsichtige Abtötung von Agarkulturmasse erhalten läßt. Brieger & Wassermann[15] zeigten dann, daß es mit Hilfe derartiger abgetöteter Kulturen gelingt, Tiere gegen lebende virulente Vibrionen zu immunisieren.

Von Hueppe[52] und mit ihm von Klein[65, 66] und Sobernheim[145] wurde die Spezifität des Choleragiftes und somit auch der Choleraimmunität bestritten. Die Versuche dieser Autoren erregten ein großes Interesse weit über die Frage der Choleragiftwirkung hinaus und schienen anfangs der eben erst durch die klassischen Untersuchungen R. Kochs fest begründeten Lehre von der Spezifität der Krankheitsstoffe und ihrer Wirkungen einen schweren Stoß zu versetzen. Allein von seiten R. Pfeiffers[115] und seiner Mitarbeiter Issaeff & Kolle[56], sowie durch Voges[160, 161] wurden jene Behauptungen widerlegt und auf den

Unterschied hingewiesen, der in diesen Versuchen zwischen der (durch lokale oder allgemeine Leukocytose bedingten) vorübergehenden „Resistenz“ und der echten „Immunität“ zu beobachten sei. Pfeiffer & Wassermann[123], welche die Immunisierungsvorgänge an aktiv immunisierten Meerschweinchen studierten, brachten dann Licht in diese bisher dunklen Fragen und zeigten, daß im Serum von Tieren, die aktiv mit abgetöteten oder lebenden Cholerakulturen vorbehandelt wurden, Stoffe auftreten, die von den bis dahin im Serum bekannten durchaus verschieden sind. R. Pfeiffers Verdienst ist es, unumstößlich festgestellt zu haben, daß die Choleraimmunität im wesentlichen nicht durch die Bildung antitoxischer Stoffe bedingt wird, sondern durch spezifische bakteriolytische Substanzen, welche die Choleravibrionen im Tierkörper aufzulösen imstande sind. R. Pfeiffer[109] demonstrierte auch zuerst die Verwendbarkeit der Cholerabakteriolysine zur Differentialdiagnose der Cholerabakterien von den choleraähnlichen Vibrionen sowie auch zur retrospektiven Diagnose der Cholera selbst.

Gruber & Durham[40] fanden, daß neben den Bakteriolysinen im Blutserum choleraimmunisierter Tiere auch noch andere spezifische Stoffe auftreten: die Choleraagglutinine. Diese letzteren erwiesen sich dann bei umfangreichen, im Institut für Infektionskrankheiten in Berlin von Pfeiffer, Kolle, Gotschlich, Hetsch, Lentz, Otto ausgeführten Untersuchungen[75] als das sicherste Mittel zur raschen Erkennung der Choleravibrionen.

Was die Schutzimpfung an Menschen anbetrifft, so rühren deren erste Versuche ebenfalls von Ferran[23] her, doch gelten auch hierfür die oben erwähnten Bedenken. Nach ihm sind weitere Experimente angestellt worden von Gamaleïa[32, 34], Klemperer[67, 68], Jawein[58] und Tamamcheff[155]; von entscheidender Bedeutung sind sie nicht. In größerem Maßstabe wurde zuerst von Haffkine[44] eine aktive Schutzimpfung ins Werk gesetzt, worauf unten näher eingegangen werden soll. In exakter Weise wissenschaftlich begründet wurde die Haffkinesche Methode erst später durch Kolle[70], der das Blut der Geimpften vor und nach der Behandlung auf seine bakteriziden Eigenschaften im Tierversuch in der von Pfeiffer angegebenen Weise genau austitrierte und auch bewies, daß durch eine einzige Reaktion, ausgelöst durch Injektion abgetöteter Kulturmasse, der gleiche, ja unter Umständen sogar ein noch höherer Effekt erreicht werden kann, wie bei der mehrfachen Impfung nach dem Haffkineschen Verfahren.

Die von verschiedenen Seiten (Ransom[127], Metschnikoff, Roux & Taurelli-Salimbeni[99]) unternommenen Versuche, mit Hilfe eines spezifischen Immunserums Heilerfolge bei Cholera zu erzielen, waren sehr wenig erfolgreich und wurden daher zunächst nicht weiter verfolgt. Erst in neuerer Zeit hat man sich von neuem mit Eifer um die Gewinnung wirksamer Choleraheilsera bemüht. Die Untersuchungen von Kraus[79–83], Schurupoff[139, 140], Kolle, Carrière & Tomarkin[19] und die Erfahrungen, die bei der Behandlung Cholerakranker mit den von diesen Autoren hergestellten Serumpräparaten in Rußlanr gewonnen wurden, berechtigen zu der Hoffnung, daß auch bei der Cholera die frühzeitige intravenöse Applikation genügender Mengen eines sachgemäß hergestellten Heilserums wesentlich günstigere Ergebnisse zeitigen wird, als man bisher annahm.

Aktive Immunität.

Methoden der aktiven Immunisierung.

1. Immunisierung mit lebenden virulenten Kulturen.

Es lag nach den bereits erwähnten Resultaten Ferrans, die dieser bei Behandlung von Meerschweinchen und Menschen mit aus Choleradejekten gewonnenen Bouillonkulturen erzielte, zunächst nahe, zur Immunisierung gegen Cholera lebende Cholerabakterien zu benutzen, indem man mit einer unterhalb der dosis letalis minima liegenden Kulturmenge eine Erkrankung der Versuchstiere hervorrief, von der sich diese allmählich wieder erholten. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Giftwirkung im Tierkörper; denn wenn die Versuchstiere der Infektion mit derartigen Mengen von Choleravibrionen nicht erliegen, so müssen die einverleibten Bakterien, die

in dem Organismus entweder keine oder höchstens eine geringe Vermehrung erfahren haben, zugrunde gegangen sein, wobei die intracellulären Giftstoffe frei werden.

Ferran konnte, wie gesagt, aus seinen Beobachtungen nicht die richtigen Schlüsse ziehen, ganz abgesehen davon, daß er zweifelsohne mit unreinem Kulturmaterial arbeitete. Auch wurden von ihm die quantitativen Verhältnisse nicht berücksichtigt, wie es bei allen Immunisierungsversuchen absolut notwendig ist.

Genauere Aufschlüsse darüber, was in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens nach der Einverleibung lebender Choleravibrionen vor sich geht, verdanken wir den Untersuchungen von Pfeiffer & Wassermann[123]. Diese klärten die früher in Beziehung auf diese Effekte herrschenden Widersprüche der verschiedenen Autoren, indem sie darlegten, daß die Wirkung je nach der injizierten Dosis in hohem Grade verschieden sei. Sie unterscheiden vier Stadien:

I. Minimale Mengen der Cholerakultur erzeugen eine in wenigen Stunden ablaufende fieberhafte Steigerung der Temperatur, ohne sichtliche Störung des Allgemeinbefindens.

II. Etwas höhere Dosen bewirken nach einem kurzen fieberhaften Intervall ein starkes Absinken der Körperwärme und deutlich ausgesprochene Symptome der Choleravergiftung: Muskelschwäche, fibrilläre Muskelzuckungen und allgemeine Prostration. Diese Vergiftungserscheinungen bilden sich dann gewöhnlich ziemlich rasch zurück, und nach etwa 24 Stunden sind die Meerschweinchen vollständig wiederhergestellt.

III. Steigert man die Quantität der injizierten Kultursubstanz vorsichtig, bis die dosis letalis minima erreicht wird, so sterben die Versuchstiere mit allen Erscheinungen der Choleraintoxikation, und man findet dann, auch wenn die Sektion sofort post mortem ausgeführt wird, das Peritoneum entweder völlig steril, oder es lassen sich in diesem vereinzelte Choleravibrionen, die dann meist in Eiterzellen eingeschlossen sind, nachweisen.

IV. Injiziert man endlich größere Mengen der lebenden Cholerabakterien, dann wimmelt das Peritonealexsudat von Vibrionen. In diesen Fällen ist eben die Anfangsdosis so groß gewesen, daß die im Tierkörper vorhandenen antibakteriellen Agentien zur Vernichtung der Vibrionen nicht mehr ausreichten. Dabei verändert sich das Aussehen des peritonealen Exsudates in typischer Weise. Bei Tieren, die im Stadium III erlegen sind, sieht man regelmäßig auf der Leber eitrig-fibrinöse Auflagerungen; Eiterflocken bedecken die Oberfläche des Mesenteriums und der Därme, das freie Exsudat enthält zahlreiche Leukocyten. Diese eitrigen Beimengungen pflegen im Stadium IV zu fehlen. Das Exsudat, welches in der Menge von mehreren Kubikzentimetern die Bauchhöhle erfüllt, ist im letzten Fall fast klar, enthält rote Blutkörperchen in geringer Anzahl, aber nur ganz vereinzelte polynukleäre Zellen und enorme Mengen lebhaft sich bewegender Vibrionen.

Es geht aus diesen Feststellungen hervor, daß zur Erzielung einer immunisierenden Wirkung die Dosierung des Impfstoffes so bemessen werden muß, daß das zweite der soeben skizzierten Stadien bei den Versuchstieren erreicht wird.

Lebende vollvirulente Cholerakulturen wurden dann später, namentlich nachdem Pfeiffer die Methoden einer genauen Dosierung

der von ihm besonders empfohlenen Agarkulturmasse kennen gelehrt hatte, von diesem Autor und vielen anderen mit bestem Erfolge zur Immunisierung von Tieren verwandt, und zwar sowohl bei subkutaner und intraperitonealer, als auch bei intravenöser Einverleibung. Sie haben sich geradezu als unentbehrlich erwiesen, wenn es darauf ankommt, den Grad der Immunität hochzutreiben.

2. Immunisierung mit lebenden abgeschwächten Kulturen.

Gamaleïa[32] war der Erste, der zur Immunisierung gegen Cholera abgeschwächte Kulturen verwandte, die durch häufige Uebertragungen auf künstlichen Nährböden an Virulenz verloren hatten. In der Folge mehrten sich dann bald die diesbezüglichen Versuche.

Haffkine[42, 43] benutzte als Vaccins Kulturen, die er dadurch abschwächte, daß er sie bei 39° C in einer stark oxygenierten Atmosphäre hielt.

Jawein[58] stellte Impfstoffe von verschiedener Virulenz nach der Haffkineschen Methode her, indem er den Luftzutritt zu den Agarkulturen regulierte und die immunisierende Wirkung der verschieden bereiteten Präparate durch das Tierexperiment bestimmte.

Haffkine erreichte Abschwächungen von Cholera-Agarkulturmasse auch durch Zusatz von 0,5 Proz. Karbolsäure, doch handelte es sich hier, wie Tamamcheff[155] bei Wiederholung dieser Versuche feststellte, um Abtötung der Vibrionen. Haffkine gab ferner an, daß er die Virulenz der zur Immunisierung des Menschen bestimmten Cholerakulturen durch Meerschweinchen-Passage abgeschwächt habe.

Für die Schutzimpfung des Menschen werden künstlich abgeschwächte Kulturen nicht zu empfehlen sein, weil, wie der Tierversuch zeigt, ihre immunisierende Wirkung geringer ist, als diejenige der virulenten, und weil ferner derselbe Effekt, der sich mit lebenden Kulturen erzielen läßt, auch durch abgetötete erreicht werden kann.

Den Versuchen mit abgeschwächten Kulturen wohnt eine praktische Bedeutung nicht inne, denn sowohl beim Menschen wie beim Tier ist die subkutane Einverleibung selbst vollvirulenter Choleravibrionen, wie sie zu Immunisierungszwecken stattfindet, ungefährlich. Im Unterhautzellgewebe gehen die eingeführten Choleravibrionen auch bei nicht vorbehandelten Menschen rasch zugrunde, ohne daß sie in den Körper eindringen.

3. Immunisierung mit abgetöteten Kulturen.

Auch abgetötete Kulturen wurden zuerst von Gamaleïa[32] zu Versuchen über Immunisierung gegen Cholera herangezogen. Er benutzte außer abgeschwächten lebenden Kulturen auch solche, die bei 120° abgetötet waren, und fand bei seinen Versuchen an Meerschweinchen, daß diese Vorbehandlungsmethoden völlig unschädlich seien und Immunität erzeugten gegen Dosen des Choleravibrio, denen Kontrolltiere sicher erlagen. Brieger, Kitasato & Wassermann[14] immunisierten Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit Hilfe von Cholerakulturen, die sie auf einem mit Pepton und Bouillon versetzten Extrakt von Thymusdrüsen gezüchtet und danach 15 Minuten lang auf 65° erhitzt hatten. Sie erklärten die immunisierende

Wirkung dieses Verfahrens anfangs dadurch, daß gewisse Organsäfte, denen sie im Organismus die Funktion der Zerstörung im Blute kreisender toxischer Substanzen zuschrieben, den Cholerakulturen ihre giftigen Eigenschaften entzögen, die immunisierenden Fähigkeiten dagegen beließen. Doch auf Grund weiterer Versuche von Brieger & Wassermann[15] mußte diese Deutung der Versuchsergebnisse fallen gelassen werden; es zeigte sich nämlich, daß auch gewöhnliche Cholera-Bouillonkulturen, 15 Minuten lang auf 65° erhitzt, die gleiche immunisierende Wirkung besaßen. Fedoroff[22] verfolgte ein ähnliches Prinzip wie Brieger, Kitasato & Wassermann und erhielt einen noch besser wirksamen Impfstoff, indem er den Niederschlag von ungefähr 7 Tage lang bei 35° gehaltenen Kulturen in Thymusbouillon sammelte, 15 Minuten lang auf 65° erwärmte und den sich nunmehr bildenden Bodensatz in Glyzerin aufnahm. Die so erhaltene Mischung hielt sich gegen 2 Monate unverändert wirksam und rief bei Kaninchen und Meerschweinchen bei subkutaner, intravenöser und intraperitonealer Injektion außer geringer Temperaturerhöhung keinerlei Schädigungen hervor.

Die nächsten Jahre, in denen das Auftreten der Cholera in Europa derartigen Arbeiten ein erhöhtes wissenschaftliches Interesse und auch eine besondere praktische Wichtigkeit verlieh, brachten dann eine große Anzahl von Mitteilungen über erfolgreiche Immunisierungsversuche. Außer durch Hitze (Brieger & Wassermann, Klemperer) abgetöteten Kulturen wurden solche, die mit Desinfizientien versetzt waren, als Impfstoffe benutzt. Chloroform und Karbolsäure erwiesen sich zu diesem Zwecke als besonders geeignet (Pfeiffer[107], Wassermann[163], Haffkine[44], Jawein[58], Tamamcheff[155], Kolle[70–73]).

4. Immunisierung mit keimfreien Kulturfiltraten und Extrakten der Choleravibrionen.

Keimfreie Filtrate älterer Bouillonkulturen des Choleravibrio haben zuerst Vincenzi[158, 159] und Sobernheim[144] zur Immunisierung von Tieren verwendet. Auch Kraus[82] benutzt zur Herstellung seiner Cholerasera zum Teil Kulturfiltrate. Wir werden später darauf zurückkommen.

Mit einem Impfstoff, der nach dem von Neisser & Shiga für Typhusimpfungen angegebenen Verfahren hergestellt war (keimfreies Filtrat einer 1 Stunde bei 60° abgetöteten und dann 2 Tage bei 37° der Autolyse unterworfenen Agarkulturaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung), hat Bertarelli[7] an Kaninchen Immunisierungsversuche angestellt und eine Steigerung des bakteriziden Titers und des Agglutinationsvermögens ihres Blutserums erzielt.

Das von Brieger & Mayer empfohlene Immunisierungsverfahren, über das im Kapitel „Typhusimmunität“ Näheres nachzulesen ist, wurde für Choleraimmunisierungen ebenfalls empfohlen (Mayer).

Die wirksamen Stoffe aus den Bakterienleibern durch Extraktion nach besonderem Verfahren zur Immunisierung zu gewinnen, ist auf die mannigfaltigste Weise versucht worden. Hierher gehören z. B. Klebs'[64] „Anticholerin“, eine durch Alkoholfällung nach besonderer Vorschrift aus Cholerakulturen bereitete Substanz, die alkoholischen Extrakte von Levaditi & Mutermilch[87] und das „Cholera-

nukleoproteid", das in Analogie der von Lustig für die Pest (s. Kap. „Pestimmunität") angegebenen Methode von Heller[50], Schmitz[136], Rondoni[127b], Blell[8a] u. a. für Choleraimpfungen benutzt wurde.

Hahn[47] gelang es, Tieren durch Vorbehandlung mit den plasmatischen Zellsäften, die er durch Zerreiben und Auspressen der Vibrionenleiber gewann, eine langdauernde Immunität zu verleihen. Macfadyen[89] verwendete zur Vorbehandlung der Tiere die Giftstoffe, die er durch Zertrümmerung der Vibrionenleiber bei der Temperatur der flüssigen Luft gewann.

Bei allen diesen Methoden handelt es sich in erster Linie darum, die in den Bakterienleibern enthaltenen Endotoxine zu erschließen und in wirksamer Form dem zu immunisierenden Organismus zuzuführen. Zweifellos wurden durch sie auch spezifische Immunsubstanzen in höherem oder geringerem Grade erzeugt. Eine praktische Bedeutung jedoch, speziell für die Schutzimpfung des Menschen, haben die zuletzt genannten Verfahren nicht erlangt.

An dieser Stelle muß auch noch einiger Versuche gedacht werden, in denen die Erzielung einer aktiven Immunität auf andere Weise erreicht worden sein soll.

Sawtschenko & Sabolotny[134] wollen an sich selbst und andern Menschen eine Immunität erzielt haben durch Verschlucken größerer Mengen abgetöteter Kulturen. Sie wollen später auch die Einverleibung virulenten Materials per os ohne krankmachende Wirkung vertragen haben, und ihr Blutserum schützte Meerschweinchen gegen tödliche Dosen. Die Infektionsversuche von v. Pettenkofer und Emmerich, die ebenfalls hierher gehören, sind bekannt. Auch Klemperer[67, 68] stellte Experimente ähnlicher Art an.

Bei der Beurteilung der von diesen Autoren mitgeteilten Ergebnisse ist größte Skepsis am Platze, ihre Serumprüfungen namentlich sind keineswegs eindeutig.

Allgemeines über Choleraimmunisierungs-Versuche.

Für Immunisierungs-Experimente kommen als Versuchstiere in Betracht: Pferde, Esel, Ziegen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ziesel-mäuse und Hunde.

Meerschweinchen eignen sich sowohl zur aktiven Immunisierung, als auch zur Wertbestimmung der Immunsera durch Prüfung auf Bakteriolysine. Auch Kaninchen lassen sich mit gutem Erfolge zu Immunisierungs-Experimenten heranziehen (Klemperer, Pawlowsky & Buchstab, Tallquist, Haffkine). Sie dienen in erster Linie zur Herstellung bakterizider (subkutane Injektion der Bakterien) und agglutinierender (intravenöse Vorbehandlung) Sera, weil das normale Blutserum dieser Tiere im Verhältnis zu demjenigen der anderen gebräuchlichen Tierarten am wenigsten agglutinierende und bakterizide Wirkung hat und infolgedessen die bei allen Arbeiten mit Immunseris unerläßlichen Kontrollversuche mit normalem Serum der gleichen Tierart hier am eindeutigsten ausfallen. Weniger ist dies der Fall bei Verwendung von Pferden, Eseln und Ziegen, doch sind diese Tiere andererseits, wenn es sich um Herstellung großer Mengen von Immunserum handelt, unentbehrlich und eignen sich auch besonders, wenn eine längerdauernde Vorbehandlung zur Gewinnung hochwertiger Sera nötig ist.

Nicht bei allen Tierarten läßt sich also eine gleich hohe aktive Immunität erreichen. Aber auch innerhalb derselben Species sind nicht alle Tiere zur Gewinnung hochwertiger Cholerasera gleich geeignet. Der Allgemeinzustand, die Empfänglichkeit und Reaktionsfähigkeit spielen hier eine große Rolle.

An Hunden stellten Gamaleïa[33], Pawlowsky & Buchstab[105, 106], sowie Fedoroff[22] Immunisierungsversuche an, an Ziegen Klemperer[68], Ketscher[63], Pfeiffer[110] u. a., an Pferden Metschnikoff, Roux & Taurelli-Salimbeni[99], Kolle[72], an Eseln Pergola[106a], an einem Kalbe Ilkewitsch[54], Sabolotny[129] hält die Zieselmaus (Spermophilus guttatus) für ein zu diesen Untersuchungen besonders geeignetes Versuchstier. Die Mitteilungen derjenigen Forscher, die über Immunisierungen von Mäusen und Tauben berichten, haben weniger Bedeutung, weil diese Tierarten für Cholera allzuwenig empfänglich sind, als daß man aus ihrem Verhalten bindende Schlüsse ziehen könnte.

Was die Wahl des Kulturmaterials anbelangt, mit welchem die zu immunisierenden Tiere behandelt werden, so bestehen hier keine nennenswerten Unterschiede für die einzelnen Nährmedien, in denen die zu injizierenden Vibrionen wachsen. Früher wurde größtenteils mit Bouillonkulturen gearbeitet, während man in neuerer Zeit meist Aufschwemmungen von Agarkulturen anwendet, seitdem R. Pfeiffer darauf hinwies, daß es im wesentlichen auf die Bakterienleiber ankommt, und daß auch die Dosierung des Impfstoffes bei Benutzung von Agarkulturen eine weit genauere ist.

Die Auswahl eines geeigneten Stammes ist für den Ausfall der Immunisierung von großer Wichtigkeit. Mit der Virulenz und dem Bindungsvermögen, das sich beim Zusammenbringen der Kultur mit den spezifischen Stoffen eines Immunserums in Absättigungsversuchen feststellen läßt, geht die immunisierende Wirkung nicht parallel. Die Untersuchungen von Meinicke, Jaffé & Flemming[93] sowie von Haendel[48] haben gezeigt, daß die früher von Pfeiffer & Friedberger[114] und Strong[150] vertretene gegenteilige Ansicht nicht zu Recht besteht. Avirulente Cholerakulturen erzeugen oft ebenso gut Antikörper wie virulente Stämme, es kommen aber auch avirulente Kulturen vor, die gar keine oder sehr geringe Fähigkeit zur Antikörperbildung haben. Für die Auslösung der letzteren muß außer der Bindung der haptophoren Rezeptorgruppen noch eine bestimmte Reizwirkung gegeben sein. Zur Immunisierung größerer Tiere, die zur Serumgewinnung dienen sollen, und ebenso für die Schutzimpfung der Menschen muß man demnach die Stämme in erster Linie danach auswählen, ob sie bei vorausgegangener Prüfung im Tierversuch eine starke antikörperbildende Kraft entfaltet haben.

Die Höhe des Immunitätsgrades hängt vor allem von der Herstellungsweise (Friedberger & Moreschi[29a]) und der Dosis des Impfstoffes ab und kann durch wiederholte Behandlung desselben Tieres mit immer größeren Dosen allmählich gesteigert werden. Es tritt bei solchen Tieren, denen mehrfach immer größere Mengen Kulturmaterial einverleibt werden, eine Giftgewöhnung ein, so daß sie später bei Injektion derartiger Dosen, die unbehandelte Tiere durch ihren Gehalt an Endotoxinen mit absoluter Sicherheit töten würden, nur mit einem heftigen Shock und erheblicher Temperatursteigerung reagieren. Aber schließlich wird auch hier ein Grenzpunkt erreicht,

über den hinaus sich die Antikörperbildung nicht steigern läßt. Die Wirksamkeit des Serums der Tiere steigt dann nicht mehr, auch nicht nach Zuführung größerer Dosen.

Verfolgen wir nun beispielsweise das Verhalten einer Ziege während des Immunisierungsprozesses.

Normales Ziegenserum hat Choleravibrionen gegenüber nur geringe bakteriolytische Wirkung. Höchstens in einer Menge von 0,02 bis 0,05 g ist es imstande, eine Normalöse (= 2 mg) 18-stündiger Choleraagarkulturmasse in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens aufzulösen. Erhält das Tier als erste Injektion $^1/_2$ Kultur abgetöteter Agarkultur subkutan, so hat sein 1 Woche später entnommenes Blutserum etwa einen bakteriolytischen Titer von 0,01. Wenn es dann weiterhin jedesmal nach 7 Tagen 1, 2, 4, 6, 8 Kulturen abgetöteter Choleravibrionen ebenfalls subkutan erhält, so ist dann der bakterizide Wert derart gestiegen, daß nunmehr schon 0,001 g Meerschweinchen gegen 2 mg virulenter Kultur schützt.

Wird nunmehr zu intravenösen Injektionen lebender Cholerakulturen übergegangen, die auch wieder in Zwischenräumen von je 1 Woche in steigenden Dosen ($^1/_2$ Kultur, 1, 2, 4, 6 usw. Kulturen) einverleibt werden, so läßt sich der bakterizide Wert des Serums noch derart erhöhen, daß man schließlich zu einem Titer von 0,0001 g gelangt.

Passive Choleraimmunität.

Immunität gegen Cholera läßt sich auch passiv erzeugen dadurch, daß man das Blutserum von Menschen, die Cholera überstanden haben, oder von aktiv immunisierten Tieren auf gesunde Menschen oder Tiere überträgt. Beim Menschen ist bis jetzt diese Art der Immunisierung für praktische Zwecke nicht angewendet worden, doch dürfte sie zur Erzielung einer sofortigen, wenn auch bald vorübergehenden Immunität unter Umständen von Nutzen sein. Was die Prüfung der Schutzwirkung von Seris, die zur passiven Immunisierung dienen sollen, anbelangt, so sind wir auf den Tierversuch angewiesen.

Der Erste, welcher die Methode der passiven Immunisierung an Meerschweinchen ausführte, war Lazarus[85, 86]. Er benutzte zu diesem Zweck Blutserum von choleragenesenen Menschen und fand, daß dieses bereits in einer Menge von 0,0001 ccm Meerschweinchen einen sicheren Schutz gegen eine am nächsten Tage erfolgende intraperitoneale Infektion verlieh, daß jedoch selbst größte Dosen nicht mehr rettend wirken konnten, wenn das Serum nach der Infektion angewandt wurde, sobald bereits deutliche Krankheitserscheinungen eingetreten waren.

Nähere Aufschlüsse über die Schutzwirkung des Blutes von Cholerarekonvaleszenten brachten dann die Untersuchungen von Pfeiffer & Wassermann[123], Metschnikoff[97], Issaeff[55], Klemperer[67, 68] und von Sobernheim[146]. Wassermann[163] stellte fest, daß Blutserum eines Cholerarekonvaleszenten, 2 Tage nach dem Anfall entnommen, keinerlei immunisierende Wirkung hatte. 4 Wochen später dem Körper entnommen, schützte jedoch $^1/_{10}$ mg ein 300 g schweres Meerschweinchen, und nach weiteren 3 Wochen hatte sich die Wirksamkeit noch um das Zehnfache gesteigert. Die schützende Wirkung trat sofort nach der Injektion des Serums ein. Die Prüfung des Urins auf solche schutzverleihende Eigenschaften fiel negativ aus.

Metschnikoff[95] stellte diese Eigenschaft des Blutes cholerageheilter Menschen zwar nicht in Abrede, kam jedoch auf Grund zahlreicher Versuche mit dem Blute gesunder Personen, die nie an Cholera gelitten hatten, sowie mit Blut von Cholerarekonvaleszenten zu dem Schlusse, daß dies eine außergewöhnliche Eigenschaft sei, die nur sehr selten im Laufe oder nach Ablauf der Cholera des Menschen beobachtet werde und infolgedessen nur die Bedeutung eines zufälligen Phänomens haben könne.

Diesen Anschauungen trat Issaeff[55] gegenüber, der unter R Pfeiffers Leitung umfassende Untersuchungen über diese Frage anstellte und auch die Sera aktiv immunisierter Tiere auf ihren Immunisierungswert prüfte. Danach bedingt intraperitoneale oder subkutane Injektion von Blutserum normaler Menschen bei Meerschweinchen gegenüber intraperitonealer Cholerainfektion nur eine schwache und vorübergehende Resistenz, während das Blut von Cholerarekonvaleszenten und ebenso dasjenige sorgfältig gegen Cholera immunisierter Meerschweinchen spezifische, sehr stark ausgesprochene immunisierende und in gewissem Grade auch heilende Eigenschaften besitzt. Aus Issaeffs Untersuchungen ging weiter hervor, daß Metschnikoff gewisse Kautelen bei seinen Arbeiten außer acht gelassen und zugleich eine Methodik benutzt hatte, bei der er die spezifischen und nichtspezifischen Wirkungen des Serums nicht erkennen und trennen konnte. Vor allem bezieht sich dies auf die 24 Stunden nach der Serum-injektion erfolgende Infektion.

Mit Serum von Tieren, welche auf die eine oder die andere Weise gegen Cholera aktiv immunisiert waren, stellten ferner Pfeiffer[108–112], Vinzenzi[158, 159], Pawlowsky & Buchstab[105, 106], Fedoroff u. a. Immunisierungsversuche an. Pawlowsky & Buchstab empfahlen als besonders für die passive Immunisierung geeignet das Serum von Hunden, sogar mit der Lymphsackflüssigkeit des Frosches wollen sie gute Erfolge erzielt haben.

Der Immunisierungswert eines Serums geht bis zu einem gewissen Grade parallel mit der Höhe des aktiv erreichten Immunitätsgrades des Tieres, welches das Immunserum liefert. Bei Ziegen z. B. gewann Pfeiffer durch systematische Vorbehandlung mit Bakterienleibern ein Serum, von dem schon 0,0001 g genügte, um Meerschweinchen Schutz gegen intraperitoneale Infektion mit dem Zehnfachen der tödlichen Minimaldosis zu verleihen.

Aus den Untersuchungen R. Pfeiffers geht hervor, daß der Immunisierungen eines Choleraserums im wesentlichen auf dem Gehalt an spezifischen Bakteriolysinen beruht. Die Wertbestimmung der Schutzkraft fällt deshalb zusammen mit der Bestimmung des Gehaltes an Bakteriolysinen und wird am sichersten durch genaue Austitrierung im Pfeifferschen Versuch ermittelt (s. Bd. II, Kapitel „Wertbemessung der Immunsera").

Diesem antiinfektiösen Serum wohnen heilende Wirkungen gegenüber der Choleravergiftung nicht inne. Das läßt sich im Tierversuch zeigen, wo auch die intracellulären Choleragiftstoffe zur Wirkung gelangen. Das Choleraserum enthält, wie Pfeiffer zeigte, keine Antitoxine gegenüber diesen Endotoxinen.

Von verschiedenen Seiten ist allerdings auch über antitoxische Fähigkeiten hochwertiger Choleraimmunsera berichtet worden. Außer früheren Autoren, die hier übergangen werden können, glaubte Ran-

SOM[127] ein lösliches Choleragift hergestellt und durch Immunisierung von Tieren mit diesen in alten Kulturen enthaltenen löslichen Toxinen ein Choleraantitoxin erzielt zu haben, das gegen mehrfach tödliche Dosen solchen Giftes Schutz verleiht. Auf dieses Präparat wurden von BEHRING & RANSOM große Hoffnungen gesetzt. Allein R. PFEIFFER[110] wies nach, daß diese Versuche mit Giftdosen angestellt wurden, die höchstens 2—3-mal größer waren, als die dosis letalis minima, und daß die hier beobachteten antitoxischen Wirkungen noch in den Bereich derjenigen Effekte fallen, die auch durch normales Serum ausgelöst werden. Auch hatte das BEHRING-RANSOMsche Serum keinen Einfluß auf die Vergiftung der Tiere mit den Endotoxinen des Choleravibrio, den wahren Choleragiften. Es war vielmehr im Vergleich zu dem bekannten bakteriziden Choleraserum sehr arm an spezifisch bakteriolytischen Stoffen und enthielt auch Agglutinine nur in äußerst geringer Menge.

Ferner haben METSCHNIKOFF, ROUX & TAURELLI-SALIMBENI[99] angegeben, daß es ihnen gelungen sei, mit Hilfe eines nach bestimmten Vorschriften bereiteten „Choleragiftes", das von den intracellulären, an die Bakterienzelle gebundenen Giftstoffen verschieden sei und als Sekretionsprodukt der Vibrionen in die keimfreien Filtrate übergehe, Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen und Pferde giftfest gemacht zu haben, so daß ihr Blut nachher antitoxische Fähigkeiten besaß. Dieses antitoxische Serum sollte nicht nur gegen eine Vergiftung mit keimfreien Filtraten schützen, sondern auch bei intraperitonealer Infektion mit vollvirulenten Kulturen Heilwirkungen entfalten.

BRAU & DENIER[13] wollen in eiweißhaltigen Nährflüssigkeiten ein lösliches, rasch ohne Inkubation wirkendes Choleragift gefunden haben, dessen Entstehung sie aber auch mit Wahrscheinlichkeit auf eine Mazeration der Vibrionen zurückzuführen. Durch intravenöse Injektion dieses Giftes erzielten sie bei Tieren Immunität und einen Antitoxingehalt des Serums, der jedoch dem durch intravenöse Vorbehandlung mit lebenden Kulturen erreichbaren nachstand.

In neuerer Zeit wird durch KRAUS und seine Mitarbeiter[78—82] die Ansicht vertreten, daß durch den Choleravibrio ebenso wie durch ihm nahestehende Vibrionen Stoffe produziert werden, denen antigene Eigenschaften zukommen, und die deswegen als Toxine zu charakterisieren sind. Es gelang KRAUS, durch Immunisierung mit Bouillonkulturfiltraten, Agarkulturen oder Extrakten aus Agarkulturen der El Tor-Vibrionen Tiere gegen Cholera zu immunisieren und an Ziegen und Pferden Sera herzustellen, welche die Gifte der El Tor-Vibrionen und der Choleravibrionen nach kurzem Kontakt und auch bei getrennter Injektion im Organsimus unwirksam zu machen imstande sind.

Eine allgemeine Bestätigung durch Nachprüfungen haben die Angaben der genannten Forscher bisher nicht erfahren. Die Schlußfolgerungen, die sie aus ihren Untersuchungsergebnissen ziehen, können die Anschauungen der PFEIFFERschen Schule über das Choleragift und das Wesen des menschlichen Choleraanfalls nicht widerlegen. Daß es sich jedenfalls nicht um Gifte handelt, die dem EHRLICHschen Gesetz der Multipla gehorchen, steht fest.

Die bei passiver Immunisierung gegen Cholera schutzverleihenden Stoffe finden sich zwar bei den aktiv immunisierten Tieren in

konzentriertester Form im Blute, sie sind indessen auch in anderen Körpersäften und Sekreten nachgewiesen worden.

Gamaleïa stellte fest, daß sich auch mit den wässerigen Extrakten von Muskeln immunisierter Tiere Schutzwirkungen hervorbringen lassen. Besonderes Interesse hat der Uebergang der immunisierenden Substanzen in die Milch, der gleichfalls von Gamaleïa und weiterhin von Klemperer[68], Ketscher[63] und von Popoff[124] konstatiert wurde. Klemperer fand die Milch einer Ziege, die durch intraperitoneale Injektion abgetöteter Cholerakultur immunisiert war, bei Meerschweinchen noch in einer Dosis von 0,05 ccm wirksam, während mit normaler Milch behandelte Kontrolltiere die Unwirksamkeit der letzteren ergaben. Popoff konnte durch die Milch einer mehrfach subkutan und intraperitoneal vorbehandelten Kuh Meerschweinchen und Hunde passiv immunisieren.

Das Wesen der passiven Choleraimmunität wird im nächsten Kapitel besprochen werden, ebenso wird die Verwertbarkeit der im Choleraimmunserum auftretenden spezifischen Stoffe zu diagnostischen Zwecken später gesondert behandelt werden.

Im Gegensatz zur aktiven Choleraimmunität erzeugt die passive Immunisierung selbst bei Uebertragung großer Mengen eines hochwertigen Choleraserums einen Zustand von rasch vorübergehendem Charakter.

Wir haben also gesehen, daß es unschwer gelingt, die verschiedensten Tiere gegen experimentelle Cholerainfektion zu immunisieren, und daß es weniger auf die Virulenz (ob lebend vollvirulent, abgeschwächt oder abgetötet) und auch auf die Art der Einverleibung der Vibrionen (ob subkutan, intraperitoneal oder intravenös) ankommt, als vielmehr auf die richtige Dosierung des Impfstoffes. Fragen wir uns nun, was im Körper des auf diese Weise vorbehandelten Tieres vor sich geht.

Wesen der Choleraimmunität.

Nach R. Kochs grundlegenden Untersuchungen, die in den verschiedensten Epidemien von allen Forschern bestätigt wurden, ist der schwere Choleraanfall des Menschen mit seinen prägnanten Symptomen aufzufassen als eine Intoxikation durch die spezifischen Giftstoffe des Choleravibrio, die im Blutkreislauf zirkulieren. Der Ort, wo diese Giftstoffe im Körper gebildet werden, ist hierbei zunächst gleichgültig, denn die Erscheinungen, die ein intraperitoneal mit Choleravibrionen infiziertes Tier bietet, decken sich nach Pfeiffers Untersuchungen im wesentlichen mit denen, die nach Einverleibung der Bakterien per os bei empfänglichen Tieren auftreten, und auch mit denen, die das klinische Bild der Cholera beim Menschen charakterisieren.

Die Frage nach der Natur des Choleragiftes ist bereits an früherer Stelle behandelt worden, und es ist hier nicht der Ort, auf die einzelnen Hypothesen einzugehen, die im Laufe der Zeit auf den Ergebnissen mühsamer Experimentalstudien aufgebaut wurden. Als feststehend ist heute zu betrachten, daß die Giftstoffe, durch die

das schwere Krankheitsbild der Cholera hervorgerufen wird, im wesentlichen eng mit dem Protoplasma des Choleravibrio verbunden und in der Bakterienzelle selbst enthalten sind. Der Erste, der diesen Grundsatz aussprach, war Cantani[18]; genauere und beweisende Untersuchungen hierüber haben wir aber erst den eingehenden Studien R. Pfeiffers zu verdanken, die später von zahlreichen Forschern bestätigt wurden. Pfeiffer[107] bewies, daß in Cholerakulturen, die durch Einwirkung bakterientötender Mittel, wie Chloroform, Alkohol, Thymol, oder durch Erhitzen auf 60° oder 100° C abgetötet wurden, resistente Giftstoffe enthalten sind, und daß man durch Injektion derartig abgetöteter Choleravibrionen bei Tieren die gleichen Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann, wie mit lebenden. Er zeigte ferner, daß keimfreie Filtrate von frischen Cholerabouillonkulturen selbst in verhältnismäßig hohen Dosen für Tiere unschädlich sind, und daß die Giftwirkungen durch keimfreie Filtrate erst dann auftreten, wenn mehrere Wochen alte Bouillonkulturen verwendet werden, in denen schon eine große Anzahl Vibrionen abgestorben und ausgelaugt war. Die primären Giftstoffe des Choleravibrio sind also Endotoxine, die in den gewöhnlichen Kulturmedien fast unlöslich sind und erst im Körper des Versuchstieres nach dem Zugrundegehen der injizierten Bakterien frei werden und durch Lähmung der Zentren für Zirkulation und Temperaturregulierung ihre giftigen Wirkungen entfalten.

Die Annahme löslicher Toxine des Choleravibrio ist, wie wir sahen, nicht gerechtfertigt, und man kann daher die Choleraimmunität nicht als „Giftfestigkeit" auffassen so etwa, wie es für die Diphtherieimmunität gilt.

Die Richtigkeit dieser Anschauung kann durch verschiedene Experimente bewiesen werden. Wenn man Meerschweinchen nach R. Kochs Vorgang den Magensaft durch Sodalösung neutralisiert und ihre Darmperistaltik durch Opium hemmt, so gelingt es bekanntlich, sie durch Verfütterung größerer Mengen von Choleravibrionen zu töten. Es hat sich herausgestellt, worauf zuerst durch Gibier & van Ermengem[35] hingewiesen wurde, daß immunisierte Tiere gegen diese Art der Infektion sich nicht schützen lassen. Wenn in dem Blute der Immuntiere nun echte Antitoxine kreisen würden, so müßten diese doch imstande sein, die entstehenden und zur Resorption gelangenden Giftstoffe zu paralysieren und das Tier zu retten. Aber auch hochimmune Tiere, die bei intraperitonealer Infektion große Kulturmengen vertragen, können einer stomachalen Infektion erliegen. Diese Tatsache beweist das Fehlen antitoxischer Schutzstoffe im Blute des Immuntieres und läßt sich nur so erklären, daß die eingeführten Vibrionen in dem Magendarmkanal den in den Körpersäften enthaltenen Schutzstoffen entzogen sind und sich dort so weit vermehren können, daß die in ihren Leibern enthaltene Giftmenge zu einem tödlichen Ausgange führt. Genau so liegen die Verhältnisse bei der natürlichen Infektionsweise junger, noch saugender Kaninchen, Hunde und Katzen, bei denen man einen dem menschlichen Choleraprozeß völlig gleichenden Zustand hervorrufen kann (Issaeff & Kolle[56], Metschnikoff[96], Schoffer[137], Wiener[166], Karlinski[61]). Auch hier gibt es keinen Schutz, weder durch aktive Immunisierung, noch durch Seruminjektion.

Des weiteren gelingt es auch, Meerschweinchen, welche durch sorgfältige Vorbehandlung gegen Infektion mit lebenden Vibrionen

eine hohe Immunität erlangt haben, durch Impfung mit abgetöteten Kulturen fast genau in der gleichen Weise zu töten, wie normale Tiere (Pfeiffer & Wassermann[123]). Hier versagt selbst das wirksamste bakterizide Serum gegenüber den eingeführten Giften. Mit einer Giftfestigkeit läßt sich auch diese Erfahrung nicht vereinbaren, wohl aber wird sie erklärlich, wenn man die Pfeiffersche Auffassung über Choleraimmunität akzeptiert.

Nach Pfeiffer handelt es sich um einen Zustand, der den immunisierten Organismus befähigt, die eingedrungenen Choleravibrionen schnell abzutöten, bevor sie sich so vermehren konnten, daß das in ihren Leibern enthaltene Gift zur Tötung des infizierten Individuums genügte. Choleraimmunität ist also eine „Infektionsfestigkeit".

Durch welche Stoffe wird nun diese Fähigkeit des Körpers bedingt?

Wir hatten oben gesehen, welche Vorgänge sich im Peritonealsack des normalen Meerschweinchens bei Infektion mit lebenden Choleravibrionen abspielen, und müssen uns nun mit der Frage beschäftigen, was geschieht, wenn wir in analoger Weise ein choleraimmunes Tier infizieren. R. Pfeiffer[108] beobachtete, als er ein aktiv immunisiertes Meerschweinchen mit virulenten Choleravibrionen infiziert hatte und nun diesem Tier mit Glaskapillaren etwa alle 5 Minuten Peritonealexsudat entnahm und im hängenden Tropfen untersuchte, daß die Vibrionen, die sich in den Kontrolltieren lebhaft bewegen und bis zu deren Tode vermehren, im Körper des Immuntieres in überraschend kurzer Zeit zugrunde gehen. „Sie büßen fast momentan ihre Beweglichkeit ein, sie fangen an aufzuquellen, dann verwandeln sie sich in kleine mikrokokkenähnliche Kügelchen, die ihrerseits blasser und blasser werdend sich schließlich in der freien Bauchhöhlenflüssigkeit ohne Rest auflösen."

Dasselbe läßt sich verfolgen, wenn man das Peritonealexsudat eines Tieres, dem man durch Injektion von Immunserum eine passive Immunität verliehen hat, nach intraperitonealer Infektion mikroskopisch beobachtet. Während also ein normales Tier sich nur in den beiden ersten der oben skizzierten 4 Stadien der eindringenden Choleravibrionen zu erwehren vermag, ist das Immuntier imstande, auch große, sonst unbedingt tödliche Kulturdosen aufzulösen, bevor durch Vermehrung der Bakterien eine allzu große Giftmenge erzeugt werden kann.

Diese Fähigkeit verdankt der immunisierte Organismus nach Pfeiffers klassischen Studien also spezifisch bakteriziden Stoffen, die im Blute des Immuntieres gelöst und auch dadurch jederzeit nachweisbar sind, daß man durch Uebertragung derartigen Blutes bzw. Blutserums auch anderen Tieren spezifischen Choleraschutz verleihen kann. Auch diese passive Immunität ist durch das Auftreten bakterizider Stoffe bedingt, wie sich durch den Pfeifferschen Versuch zeigen läßt.

Ueber die nähere Wirkungsweise der bakteriolytischen Schutzstoffe gingen die Ansichten der Autoren weit auseinander:

R. Pfeiffers Theorie ist folgende: Der Prozeß der Vibrionenauflösung läßt sich in der oben beschriebenen typischen Weise nur im Tierkörper nachweisen, während im Reagenzglase bei Mischung

von lebender Kultur und Choleraserum nur in starken Konzentrationen bakterizide Wirkungen des letzteren zu beobachten sind. Beispielsweise konnte festgestellt werden, daß ein hochwertiges Cholera-Ziegenimmunserum in einer Verdünnung von 1:15000, d. h. also in einer Dosis von $^1/_{15}$ mg im Meerschweinchenperitoneum 2 mg Kulturmasse völlig zur Auflösung brachte, während in vitro selbst 10 mg dieses Serums die gleiche Menge von Vibrionen nicht aufzulösen vermochten.

Dem tierischen Körper kommt also bei der spezifischen Bakteriolyse eine entscheidende Rolle zu. Auch der folgende Versuch Pfeiffers[109] beweist dies: Wenn man ein Choleraimmunserum im Reagenzglase mit lebenden Vibrionen zusammenbringt und 24 Stunden bei Brutschranktemperatur stehen läßt, so haben sich die Vibrionen in ihm reichlich vermehrt. Obwohl seine bakterienfeindlichen Kräfte doch nun durch die Vibrionen völlig erschöpft sein müßten, erweist sich das Serum noch fähig, im Tierkörper die gleiche Menge Choleraakultur in Granula zu verwandeln, wie frisches Immunserum. Ferner läßt sich zeigen, daß durch Erhitzen auf 60° die in vitro nachweisbaren entwickelungshemmenden Fähigkeiten des Choleraserums zerstört werden, daß aber die im Tierversuch festzustellende spezifisch bakteriolytische Eigenschaft dadurch nicht im mindesten beeinträchtigt wird.

Zur Erklärung dieser eigenartigen Tatsache nimmt Pfeiffer an, daß die durch den Immunisierungsprozeß entstehenden äußerst labilen Antikörper im Organismus in einer resistenten Form aufgespeichert werden, ähnlich wie im Körper der sehr labile Traubenzucker nicht als solcher, sondern in der weniger angreifbaren Form des Glykogens aufgespeichert und erst im Bedarfsfalle wieder zurückverwandelt wird. Die Antikörper, die an sich also nicht bakterizid wirken, sind im Körper des Immuntieres in einer inaktiven Form enthalten und werden erst dann, wenn sie als Schutzmittel in Aktion treten müssen, mit Hilfe der Zellen aktiviert, d. h. in die wirksame Modifikation, welche die eindringenden Vibrionen zerstören kann, umgewandelt.

Wie Ehrlichs Untersuchungen später zeigten, bedarf es zum Zustandekommen des Prozesses der Vibrionenauflösung zweier Faktoren, nämlich der Wirkung des Immunkörpers und derjenigen des Komplementes. Weder der erstere, noch das letztere sind für sich allein imstande bakteriolytisch zu wirken, erst durch das Zusammenwirken beider wird der Auflösungsprozeß ermöglicht. Das geht namentlich aus Versuchen hervor, bei denen auch außerhalb des Tierkörpers im Reagenzglase eine Bakteriolyse erfolgt oder ausbleibt, je nachdem Komplement vorhanden ist oder fehlt.

Der Nachweis bakterizider Wirkungen im Reagenzglase geschieht derart, daß man mit verschiedenen, abgestuften Mengen des zu prüfenden Serums gleiche Mengen Kulturaufschwemmung und gleiche Mengen frischen normalen Serums gleichmäßig vermischt und den Inhalt der Röhrchen nach mehrstündigem Verweilen im Brutschrank zu Agarplatten ausgießt. Durch Zählung bezw. Schätzung der zur Entwickelung gelangenden Kolonien läßt sich dann feststellen, ob und wie weit das verwendete Immunserum die eingebrachten Bakterien zu zerstören vermochte. Kontrollversuche müssen hier nicht nur über die Menge und Entwickelungsfähigkeit der in den einzelnen Röhrchen vorhanden gewesenen Bakterien Aufschluß geben, sondern auch beweisen, daß in denjenigen Röhrchen, die ohne Zusatz von komplementierendem normalem Serum blieben, keinerlei

Bakterizidie erfolgte. (Näheres über derartige „bakterizide Reagenzglasversuche" s. bei M. Neisser in Ehrlichs „Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung" [Berlin, A. Hirschwald, 1904] S. 493 ff.)

Die Ehrlichschen Auffassungen stehen demnach völlig im Einklang mit Pfeiffers Beobachtungen und bilden zugleich eine ungezwungene Erklärung dieser komplexen Vorgänge.

Zur Erhärtung seiner Hypothese führt Pfeiffer das Gelingen folgenden Versuches an: Wenn in der Bauchhöhle eines Meerschweinchens nach Injektion von Choleraserum und Choleravibrionen der typische Prozeß der Bakteriolyse in der gewöhnlichen Weise vor sich gegangen ist, so kann man durch Beobachtung auf dem heizbaren Objekttisch feststellen, daß in einem Tröpfchen des entnommenen, nur noch Granula enthaltenden Peritonealexsudates eingesäte Choleravibrionen sich ebenso verhalten, wie in einem Tropfen Bouillon, daß sie also in ihrer Entwickelung nicht im mindesten beeinträchtigt werden. Trotzdem ist dasselbe Tier imstande, eine neue Oese eingeführter Choleravibrionen prompt zur Auflösung zu bringen. Der Autor schließt aus diesem Ergebnis, daß das Exsudat noch spezifische inaktive Antikörper im Ueberschuß enthielt, daß der Tierkörper diese aber erst nach dem Auftreten neuer Vibrionen durch Ueberführung in aktive Form ausnutzt.

Dieser Pfeifferschen Theorie gegenüber, die heute wohl allgemein als die befriedigendste anerkannt wird, seien zunächst die Anschauungen anderer Autoren über das Zustandekommen der Choleraimmunität auseinandergesetzt.

Metschnikoff[98] schreibt den Leukocyten für die Vernichtung der Cholerabakterien im Körper des immunen Tieres die entscheidende Rolle zu. Er ist der Ansicht, das die im Peritonealexsudat zu beobachtende Umwandlung der Vibrionen nur eine vorbereitende Maßregel des Körpers sei, und daß sie durch Substanzen zustande komme, die dem Protoplasma der polynukleären, mononukleären und eosinophilen Leukocyten entstammten. Diese Substanzen würden auf den Reiz der injizierten Vibrionen im Peritonealexsudat frei durch „Phagolyse", d. h. durch Zerfall jener Leukocyten, die stets in reichlicher Menge in der Peritoneallymphe zu finden seien und dann die Umwandlung der Vibrionen in Granula herbeiführten. Nach dieser extracellulären Schädigung würden dann die Leukocyten die definitive Beseitigung der eingedrungenen Bakterien vollenden. Metschnikoff wies, um seine Hypothese zu stützen, besonders darauf hin, daß auch außerhalb des Tierkörpers in mit geringen Mengen Choleraserums vermischter Peritoneallymphe unbehandelter Meerschweinchen sich nach Einimpfung von Choleravibrionen das Pfeiffersche Phänomen verfolgen lasse, und zwar selbst bei Anwendung von Lymphe, die schon einige Tage vorher entnommen und doch sicher frei von lebenden Leukocyten ist. Hier könne die Zerstörung der Vibrionen nur durch die Zerfallsprodukte der wirklich vorhanden gewesenen Leukocyten erklärt werden.

Bordet[11, 12] steht auf ungefähr dem gleichen Standpunkte, wie Metschnikoff. Er nimmt das Vorhandensein zweier verschiedener Substanzen im Choleraserum an, einer „präventiven" hitzebeständigen, spezifischen und einer „bakteriziden", sehr labilen und nicht spezifischen Substanz, welch letztere auch im Serum normaler Tiere zu finden sei. Durch die Vereinigung dieser Substanzen kämen die

starken spezifisch bakteriziden Wirkungen zustande, die auch im Reagenzglas nachweisbar seien. So erklärt Bordet die experimentell erwiesene Tatsache, daß auch außerhalb des Tierkörpers Choleraserum allein Choleravibrionen aufzulösen vermag, solange es ganz frisch ist. Es enthält dann eben noch beide Substanzen in wirksamer Form. Wenn das Serum aber schon alt ist, oder wenn es erhitzt wurde, so ist die „bakterizide" Substanz zerstört und es tritt keine Bakteriolyse ein, bevor solche Substanz wieder in Form geringer Mengen frischen normalen Serums zugeführt wird. Wenn in diesem Falle wieder erhitztes normales Serum zugesetzt wird, so bleibt auch dann die Reaktion aus, weil durch den Erhitzungsprozeß eben die sehr labile bakterizide Substanz zerstört wird.

Die präventive Substanz lockt nach Bordets Theorie bei der intraperitonealen Injektion in hohem Grade Leukocyten an und ermöglicht somit ein Zusammenwirken mit der in diesen normalerweise vorhandenen bakteriziden Substanz. Es resultiert dann also die starke spezifische Bakteriolyse, die im allgemeinen an den Zellleib der Leukocyten geknüpft ist, aber, wenn letztere durch irgendwelche Schädlichkeiten durch „Phagolyse" zerfallen, auch extracellulär unter dem Bilde des sogenannten Pfeifferschen Phänomens vor sich geht. Daß diese extracellulären Prozesse nur eine Vorstufe des schließlich doch durch Phagocytose erfolgenden Auflösungsprozesses sind, wie die Metschnikoffsche Hypothese annimmt, glaubt Bordet dadurch bewiesen, daß in allen den Fällen, in denen eine wirkliche Leukocytose bewirkt wird, die Granulabildung unterbleibt und die Vibrionen sogleich durch die Leukocyten aufgenommen und vernichtet werden.

Pfeiffer[111] widerlegte diese Angabe ebenso wie die von Metschnikoff und später auch von dessen Schüler Mesnil[94] mitgeteilte Beobachtung, daß bei subkutaner Injektion die eingeführten Vibrionen lediglich durch Phagocytose zugrunde gehen sollen. Im Unterhautzellgewebe kann eben wegen des Mangels der zur Erzeugung der aktiv bakteriziden Stoffe notwendigen zelligen Elemente die Bakteriolyse nicht in der typischen Weise verlaufen.

Zu einer noch anderen Hypothese kam auf Grund seiner Versuche Gruber[37, 38], der zwar ebenso wie Bordet das Zustandekommen der Vibrionenauflösung durch die Zusammenwirkung zweier verschiedener Substanzen erklärte, einer labilen, auch im normalen Serum enthaltenen, und einer resistenten, die nur dem spezifischen Immunserum eigentümlich sei, aber über die Natur des letzteren andere Anschauungen vertrat, wie der genannte Forscher. Gruber hatte zusammen mit Durham[40] bei genauerem Studium der Wirkung von Immunseris im Reagenzglase beobachtet, daß Choleravibrionen in Choleraserum sehr bald ihre Beweglichkeit einbüßen, aufquellen und, nachdem sie miteinander verklebt und zu größeren unbeweglichen Haufen zusammengeballt sind, zu Boden sinken, so daß die anfangs diffus getrübte Flüssigkeit über ihnen völlig klar wird. In normalem Serum trat diese Erscheinung nicht auf. Gruber schrieb diese Wirkung den spezifischen Schutzstoffen zu und nannte diese wegen ihrer verklebenden Fähigkeit „Glabrifizine" oder „Agglutinine". Er behauptete, daß typische Vibrionenauflösung durch ein Immunserum nur dann zustande komme, wenn das letztere im Reagenzglase, und zwar auch in sehr starken Verdünnungen das Agglutinationsphänomen hervorruft. Die Wirkungsweise erklärt er sich folgendermaßen: Die

Agglutinine verkleben auch im Tierkörper die eingeführten Bakterien und machen sie dadurch für andere Substanzen angreifbar, welche dann die Bakteriolyse bewirken. Diese Substanzen sind die von Buchner mit dem Namen „Alexine" bezeichneten Schutzstoffe, die jedem normalen Organismus zur Verfügung stehen, aber gegenüber größeren Mengen eindringender Bakterien nur dann wirksam sind, wenn ihnen die Agglutinine ihre Arbeit erleichtern, indem sie die Widerstandsfähigkeit der Bakterien durch deren Verklebung vermindern. Bei Verwendung von altem oder erhitztem Immunserum tritt im Reagenzglase nur Agglutination, aber keine Bakteriolyse ein, weil die resistenten Agglutinine wohl erhalten, aber die sehr empfindlichen Alexine zerstört sind. Erst bei Zuführung frischer Alexine, die durch geringe Mengen auch normalen Serums erfolgen kann, erfolgt auch die Einschmelzung der Bakterien. Im Tierkörper sind diese Alexine stets sofort zur Stelle, und deshalb tritt hier der spezifische Auflösungsprozeß auch bei Benutzung alter und erhitzter Choleraserа ein.

Der Pfeifferschen Theorie gegenüber unterscheidet sich die Grubersche Anschauung also dadurch, daß sie eine Existenz spezifisch bakterizider Sera leugnet, der Hypothese Metschnikoffs & Bordets gegenüber schließt sie die Phagocytose als wesentliches Moment aus.

In den Agglutinen waren im spezifischen Choleraserum also eine neue Art von Stoffen gefunden, die, wie wir sehen werden, auch für die praktische Diagnostik von großer Bedeutung sind; aber für die spezifische Choleraimmunität fällt ihnen zweifellos nicht die Rolle zu, welche ihnen von Gruber gegeben wurde.

Durch R. Pfeiffer und seine Mitarbeiter ist die zuletzt skizzierte Theorie widerlegt worden. Pfeiffer hatte in Gemeinschaft mit Kolle[117] das Verhalten der spezifischen Agglutinine zuerst beim Typhus studiert und bestätigte dann zusammen mit dem letztgenannten Autor[118] und mit Vagedes[122] deren Wirkungen im Reagenzglase für Cholera. Er zeigte, daß auch bei Verwendung ganz frischen Choleraserums der in vitro auftretende Prozeß mit der echten typischen Bakteriolyse, wie sie im Tierkörper verläuft und sich in der von ihm angegebenen Weise leicht verfolgen läßt, nicht zu vergleichen ist. Die Agglutination ist nach seinen Versuchen vielmehr nur als ein Stadium vorübergehender Entwickelungshemmung aufzufassen, nach dessen Ueberwindung sich die Vibrionen in demselben Serum wieder völlig erholen und weiter entwickeln können. Auch wirkt jenes Serum, in dem keine Agglutination mehr zu beobachten ist, trotzdem im Meerschweinchenperitoneum noch bakteriolytisch. Die Unhaltbarkeit der Gruberschen Hypothese wurde dann noch dadurch bewiesen, daß Sobernheim bei stark verdünnten Choleraseris wohl noch bakteriolytische Fähigkeit im Tierkörper, aber keinerlei agglutinierende Wirkung im Reagenzglase fand.

Daß agglutinierende und immunisierende Wirkung sich nicht unter allen Umständen decken, wurde auch durch neuere Versuche Bordets[12] und vor allem durch die unter strenger Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse angestellten Untersuchungen von Pfeiffer & Kolle dargetan. Nach diesen ist die spezifisch immunisierende Wirkung eines Choleraserums, wie sie in prägnanter Weise in der Gestalt der Pfeifferschen Reaktion zum Ausdruck gelangt, unabhängig von den spezifisch entwickelungshemmenden, nach Gruber

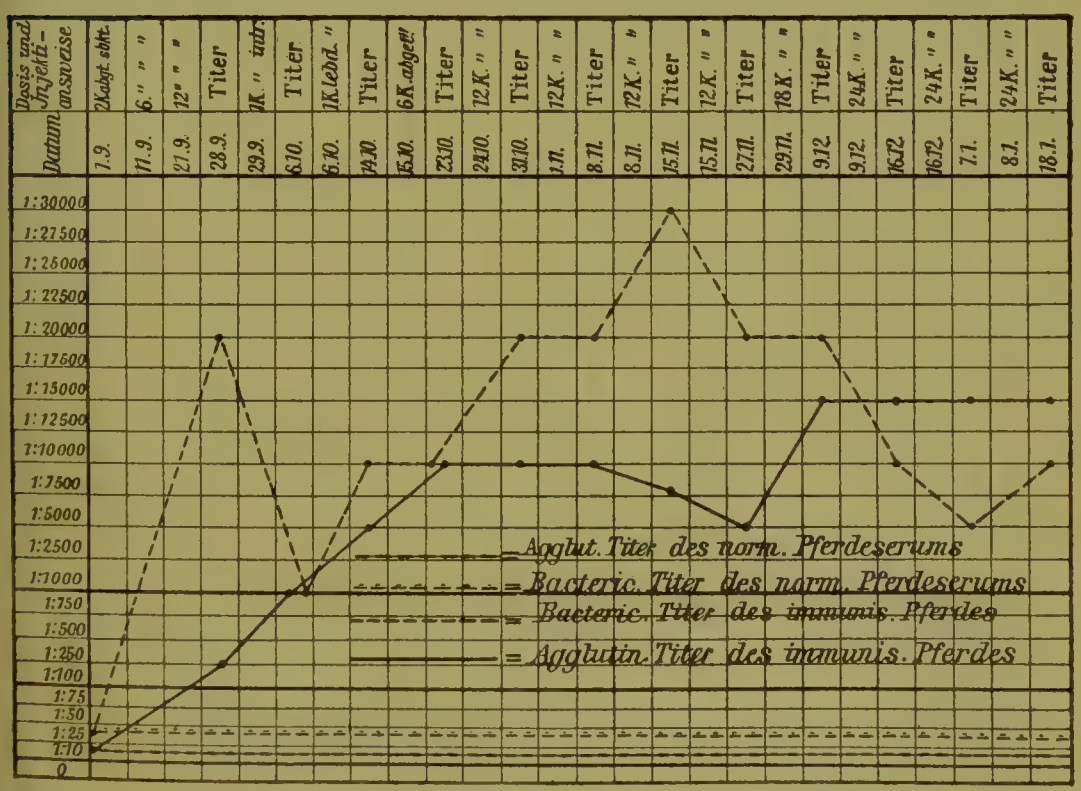
„agglutinierenden“ Vorgängen in vitro. Beispielsweise konnte gezeigt werden, daß das Serum von Menschen, die vor 5 Monaten mit Choleravibrionen subkutan vorbehandelt waren, auch auf völlig avirulente, also leicht agglutinable Cholerastämme nicht agglutinierend wirkte, während es selbst noch in einer Verdünnung von 1:200 deutliche bakteriolytische Kraft besaß.

Wir müssen also annehmen, daß die spezifischen Bakteriolysine R. Pfeiffers und die Agglutinine Gruber-Durhams voneinander verschiedene Stoffe sind, die nebeneinander im Choleraimmunserum vorkommen. Die Agglutinine können als Ausdruck einer Infektionsreaktion des Organismus aufgefaßt werden und in gewissem Sinne auch als Indikatoren der Immunität gelten. Die typische Bakteriolyse aber, wie sie oben beschrieben wurde, wird lediglich durch die spezifisch bakteriziden Substanzen R. Pfeiffers hervorgerufen.

Daß der Gehalt des Blutes aktiv immunisierter Tiere an Bakteriolysinen dem Gehalt an Agglutininen durchaus nicht immer parallel geht, davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man Tiere auf verschiedene Art und Weise immunisiert. Agglutinierende Substanzen treten am schnellsten und in größter Menge auf bei intravenösen Injektionen abgetöteter Cholerakulturmasse, Bakteriolysine dagegen bei subkutaner oder intraperitonealer Vorbehandlung.

Tabelle I.

Immunisierungskurve eines Pferdes.



Auch aus der in Tabelle I gegebenen Immunisierungskurve eines Pferdes (Kolle[72]), dem zuerst abgetötete, dann lebende Cholerakulturen subkutan und später abgetötete, dann lebende Kulturen intravenös injiziert wurden, geht das deutlich hervor. Die Kurve des Agglutinationstiters geht hier derjenigen des bakteriolytischen Titers

durchaus nicht parallel, sondern steigt rapide, sobald die intravenösen Injektionen beginnen, während der bakteriolytische Titer dann sinkt.

Auf die Art und Weise, wie hochwertig agglutinierende und hochwertig bakterizide Sera in der praktischen Choleradiagnostik angewendet und wie sie zu diesem Behuf am zweckmäßigsten konserviert werden, wird später eingegangen werden.

Außer den Bakteriolysinen und Agglutininen treten im Choleraimmunserum auch Präzipitine und Bakteriotropine auf. R. Kraus[77] fand, daß in keimfreien Filtraten alter Cholerabouillonkulturen, in denen die Bakterienleiber bereits zerfallen sind, oder in Verdünnungen von Zellsäften der Choleravibrionen, die bei einem Druck von 300 Atmosphären ausgepreßt werden, bei Zusatz von Choleraserum eigentümliche Niederschläge entstehen. Diese Niederschläge sind spezifischer Natur, d. h. sie lassen sich nur durch Choleraserа erzeugen, nicht aber durch normale Sera oder durch andersartige Immunsera. Diese „Präzipitine" sind von den Bakteriolysinen sicher verschieden. Bezüglich ihres Verhältnisses zu den Agglutininen gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Die einen halten sie für identisch mit den Agglutininen, die anderen sehen in ihnen von den letzteren durchaus verschiedene Körper (vgl. in Band II die Kapitel „Agglutinine" und „Bakterienpräzipitine").

Ueber die Phagocytose der Choleravibrionen unter dem Einflusse von Immunserum haben wir exakte Untersuchungen namentlich Neufeld & Hüne[103] zu verdanken, die eine starke bakteriotrope Wirkung noch bei starken Verdünnungen des Serums (bis zu 1:5000) feststellten und zeigten, daß diese spezifischen Stoffe jahrelang haltbar sind. Auch die El Tor-Vibrionen reagieren, wie Neufeld & Haendel[102] zeigten, auf die Choleratropine. Wegen der Neigung vieler Vibrionenstämme zur Spontanphagocytose und zum rapiden intracellulären Zerfall, wodurch auch die Phagocyten geschädigt werden, ist es bei Cholera erheblich schwerer, als z. B. bei Typhus oder Ruhr, gute Phagocytosepräparate zu erhalten; es kommt vor allem auf die benutzte Kultur und ferner darauf an, die Beobachtungszeit und das Mengenverhältnis zwischen Bakterien und Leukocyten richtig zu wählen (Neufeld).

Inwieweit der Nachweis der bakteriotropen Substanzen und die Komplementbindungsreaktion zu differentialdiagnostischen Untersuchungen herangezogen werden können, wird später zu besprechen sein.

Die von Bail[3a] verfochtene Aggressintheorie ist bereits an anderer Stelle eingehend gewürdigt worden.

Spezifische Bedeutung der Choleraimmunität.

Die Frage nach dem spezifischen Charakter der Choleraimmunität ist lange Zeit Gegenstand heftiger Streitfragen gewesen und hat infolgedessen auch eine weit über die bei Cholera vorliegenden besonderen Verhältnisse hinaus prinzipielle Bedeutung gewonnen.

Hueppe[52] hatte die Anschauung vertreten, daß die nach intraperitonealer Infektion des Meerschweinchens mit Choleravibrionen auftretenden Veränderungen keineswegs spezifisch seien, sondern lediglich als Ausdruck peritonitischer Reizung aufzufassen wären, wie sie auch nach Injektion anderer, selbst harmloser saprophytischer Bakterien entständen. Des weiteren behauptete Klein[65], daß Meer-

schweinchen, denen man Typhus-, Coli- oder Prodigiosusbacillen in die Bauchhöhle brachte, unter den gleichen Erscheinungen eingingen, die bisher für die Cholerainfektion als charakteristisch angesehen waren, und er glaubte sogar aus seinen weiteren Versuchen folgern zu dürfen, daß man mit jeder dieser Bakterienarten gegen die anderen wechselseitige Immunität erzeugen könnte. Auch Sobernheim[145] konnte sich zunächst von einer spezifischen Wirkung des Choleravibrio im Meerschweinchenperitoneum nicht überzeugen und nahm mit Hueppe und Klein an, daß die in den Cholerabakterienleibern enthaltenen Giftstoffe nicht spezifisch wären, sondern einer Gruppe von Substanzen — vielleicht den Buchnerschen Proteïnen — zugehörten, die sich im Reiche der Bakterien allgemein verbreitet vorfänden und gegenseitige Schutzwirkung zu äußern vermöchten („Proteinimmunität").

Diese Behauptungen, die im wesentlichen auch von C. Fränkel[26, 27] und anderen Autoren gestützt wurden, sind durch umfangreiche und scharfsinnige Untersuchungen von Pfeiffer & Issaeff[115, 116] widerlegt worden. Diese stellten fest, daß in der Tat bis zu einem gewissen Zeitpunkte Meerschweinchen, die gegen Proteus, Typhusbacillen, Pyocyaneus oder gegen Bact. coli comm. aktiv immunisiert sind, gegen eine nachfolgende Infektion mit einer absolut tödlichen Dosis Choleravibrionen geschützt sind. Dieser Schutz erwies sich am deutlichsten ausgeprägt am 2. Tage nach der letzten Vorbehandlung, am 10. Tage war er nur noch schwach vorhanden und am 15. Tage gar nicht mehr nachweisbar. „Er geht demnach parallel mit dem Ablauf der durch die Vorbehandlung mit den entzündungserregenden Bakterien gesetzten Peritonitis, ist am größten, solange diese Entzündung florid ist, und verschwindet in demselben Maße, wie die Peritonitis sich zurückbildet. Wir dürfen daher die auf diesem Wege erzeugte Resistenz nicht zusammenwerfen mit der wahren Choleraimmunität, die wie jede andere Immunität zu ihrer Entstehung einer Reihe von Tagen bedarf, dann aber, ganz unabhängig von im Peritoneum etwa vorhandenen irritativen Vorgängen, mehrere Monate lang sich erhält."

Analog jener gesteigerten Resistenz, die Pfeiffer von der echten Immunität scharf getrennt wissen will, und die naturgemäß wie gegen jede Injektion, so auch gegen eine solche mit Choleravibrionen wirksam ist, kann auch durch nicht-bakterielle Stoffe, wie Issaeff zeigte, ein gewisser Impfschutz bei Tieren hervorgerufen werden. Schon Injektion von Nährbouillon, physiologischer Kochsalzlösung oder von normalem Harn genügt, um Tiere nach wenigen Tagen eine mehrfach tödliche Choleradosis vertragen zu lassen, Nukleïnsäure und Tuberkulin beispielsweise wirken in dieser Beziehung noch energischer.

Ein weiteres untrügliches Mittel, mit dessen Hilfe sich feststellen läßt, daß jenes Verhalten der mit fremden Bakterienarten vorbehandelten Meerschweinchen gegenüber der späteren Cholerainfektion nur als Zustand einer gesteigerten Resistenz aufzufassen ist, besitzen wir nach den Angaben Pfeiffers & Issaeffs in dem Nachweis ganz spezifischer Veränderungen des Blutes, die nur bei wirklicher Immunität auftreten. Die spezifischen Eigenschaften des Immunserums lassen sich mit diesem auch auf andere Tiere übertragen, denen dann eine „passive" Immunität gegen dieselbe Bakterienart oder deren Giftstoffe verliehen wird. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß auch durch normales Blutserum aus den eben geschilderten Gründen Meerschwein-

chen ein vorübergehender, nicht spezifischer Impfschutz verliehen wird, bewiesen die Autoren, daß das Serum von Tieren, die gegen Typhusbacillen, Proteus, Pyocyaneus und Bact. coli immunisiert waren, 8—15 Tage nach der letzten Schutzimpfung auf andere Tiere übertragen, selbst in großen Dosen keine gegen Cholerainfektion schützenden Eigenschaften hatte, sondern nur gegenüber der Infektion mit den zur Vorbehandlung verwandten Bakterien. Echtes Choleraimmunserum hingegen erzeugte selbst in wesentlich kleineren Dosen eine langdauernde passive Immunität.

Diese spezifische Bedeutung der Choleraimmunität ist eine so strenge, daß sie von Pfeiffer & Issaeff sogar zur Bestimmung einer großen Anzahl von Vibrionen, die dem Choleravibrio sehr nahestehen und zum Teil bis dahin sogar als jenem identisch angesehen wurden, mit Erfolg verwandt werden konnte. Ueberall, wo echtes Choleraimmunserum Meerschweinchen gegen die 24 Stunden später vorgenommene intraperitoneale Infektion mit einer für Kontrolltiere absolut tödlichen Dosis der fraglichen Vibrionenart schützt, ist die echte Choleranatur des injizierten Vibrio erwiesen.

Auch dieser Lehre von der strengen Spezifität erstanden zahlreiche Gegner, zu denen namentlich C. Fränkel[26], Buchner[16], Bonhoff[9, 10], Gruber[38], Metschnikoff[96, 97], Sanarelli[132, 133], Rumpel[128], Grixoni[36] gehörten. Aber ihre Einwände haben die Pfeifferschen Grundsätze nicht zu erschüttern vermocht. Andere Autoren dagegen bestätigten durch ihre Arbeiten die heute wohl als durchaus feststehend zu betrachtenden Tatsachen. Kanthack & Wesbrook[60], Wesbrook[165], Dunbar[20], Voges[160, 161], Sobernheim[147] kamen zu gleichen Ergebnissen, und auch die Untersuchungen Klemperers[69] sprechen im Sinne einer streng spezifischen Wirkung, wenn sie auch von dem Autor, der betreffs der Giftfrage seinen eigenen Standpunkt hat, anders gedeutet werden.

Auch von einem anderen Gesichtspunkte wurde das Bestehen einer „spezifischen" Immunität angegriffen. Gruber[37, 38], Hueppe[53], Calmette[17] u. a. wiesen auf die quantitativen Unterschiede hin, die bei den Wirkungen des Immunserums zu beobachten sind. Wenn ein Choleraserum auch gegenüber Choleravibrionen am stärksten wirke, so könne doch seine Wirksamkeit auch auf andere Bakterienarten nicht geleugnet werden; von einer strengen Spezifität könne daher nicht die Rede sein. Auch diese Einwände sind durch R. Pfeiffer glänzend widerlegt worden, der wiederholt betonte, daß auch normale Sera hier bis zu einem gewissen Grade wirksam seien, und daß man bei der Prüfung eines jeden Immunserums durch Kontrollversuche mit normalen Seris ihre nicht-spezifische Wirkung, die bei Verwendung höherer Serumdosen mitunter recht beträchtlich sein könne, in Abzug zu bringen hätte.

Bezüglich der Frage, wann die die Choleraimmunität bedingenden spezifischen Schutzstoffe auftreten, und wie lange Zeit nach ihrer Bildung sie noch nachweisbar sind, liegen ziemlich zahlreiche Untersuchungen vor. Den Ausgangspunkt bildeten Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen. Ist ein Meerschweinchen mit einer nicht tödlichen Dosis von Choleravibrionen subkutan oder intraperitoneal vorbehandelt und hat es diese Behandlung unter den Zeichen einer deutlichen Reaktion überwunden, so ist es gegen eine spätere intraperitoneale Einverleibung einer für Kontrolltiere absolut tödlichen

Dosis geschützt. Dieser Zustand jedoch, der sich schon 24 Stunden nach der ersten Impfung entwickelt hat, kann nicht ohne weiteres mit der echten Immunität identifiziert werden, sondern ist lediglich der Ausdruck einer erhöhten Resistenz gegenüber der intraperitonealen Infektion. Wie die Untersuchungen von Pfeiffer & Issaeff[115, 116] gezeigt haben, tritt nämlich auch nach Einverleibung anderer, an sich indifferenter Mittel derselbe Zustand ein. Ferner besteht hierbei auch ein Schutz gegenüber anderen Bakterien, z. B. Bact. coli commune und Typhusbacillen. Der Unterschied zwischen Resistenz und Immunität ist dadurch bedingt, daß bei letzterer spezifische Bakteriolysine auftreten, die jederzeit nachgewiesen werden können.

Der Nachweis der Cholerabakteriolyse ist also von großer Bedeutung. Er wird am besten dadurch erbracht, daß das Blutserum der immunisierten Tiere nach der von Pfeiffer angegebenen Versuchsanordnung auf gesunde Tiere übertragen und in seiner Wirksamkeit gegenüber einer intraperitonealen Infektion der letzteren geprüft wird.

Aus den Untersuchungen Pfeiffers & Issaeffs wissen wir, daß die Schutzstoffe im Blute der Immuntiere nicht unmittelbar nach der Impfung auftreten, sondern erst nach einiger Zeit nachweisbar werden. Das Blut eines Meerschweinchens, welches nur eine einmalige Injektion zum Zwecke der Immunisierung erhalten hat, unterscheidet sich nach 24 Stunden in seiner Wirkung im Pfeifferschen Versuch in keiner Weise von demjenigen normaler Tiere. Erst etwa nach 5 Tagen ist eine geringe Erhöhung des Titers nachweisbar, die dann allmählich sich noch steigert, nach Verlauf von 2 Wochen etwa ihren Höhepunkt erreicht und sich längere Zeit auf annähernd gleicher Höhe hält, um dann ganz allmählich wieder zu verschwinden.

Werden demselben Tiere bei weiteren Injektionen steigende Dosen einverleibt, so erhöht sich demgemäß auch der Gehalt des Blutserums an Bakteriolysinen, und zwar derart, daß die Steigerung immer etwa 7 Tage nach der auf die Injektion folgenden Reaktion des Körpers am deutlichsten erkennbar wird. Bei systematischem Vorgehen kann, wie Pfeiffer[108] zeigte, die immunisierende Wirkung des Blutserums allmählich so hoch getrieben werden, daß schließlich schon Bruchteile eines Milligramms genügen, um Meerschweinchen gegen 1 Oese (= 2 mg) hochvirulenter Choleraagarkultur zu schützen. In diesen Fällen ist dann die Immunität natürlich auch von viel längerer Dauer, sie erstreckt sich dann, je nach dem Grade der erzielten Wirkungen, auf etwa 1 Jahr oder noch länger.

Bei der Immunität, die der Mensch durch das Ueberstehen einer Choleraerkrankung erwirbt, liegen die Verhältnisse nach den Beobachtungen R. Pfeiffers[113], die dieser an sich selbst und an mehreren Insassen der Nietlebener Irrenanstalt anstellte, folgendermaßen: Die ersten Andeutungen der spezifischen Blutveränderung treten etwa 14 Tage bis 3 Wochen nach Beginn der Krankheit auf, sie erreichen ihren Höhepunkt in der 4.—5. Woche und nehmen dann schnell ab, so daß 2 bis 3 Monate später das Blut wieder normales Verhalten zeigt.

Im Blut von Cholerakranken konnten Kopp[76] und Svenson[154] spezifische Agglutinine gewöhnlich erst vom 10. Tage an nachweisen, und zwar nur bei einem Teil der Fälle. Der Titer des Serums betrug höchstens 1:50—1:100. Die Anwesenheit von Bakteriolysinen ergab sich bei 89 Proz. der Fälle, doch fehlten auch diese Anti-

körper mitunter bei diagnostisch zweifelsfreien Cholerafällen. Svenson ist daher der Ansicht, daß der Genesungsprozeß und die Immunität bei Cholera nicht, wie bisher vielfach üblich, durch das Auftreten der Bakteriolysine allein erklärt werden dürfe, zumal auch die Menge der gebildeten Bakteriolysine mit der Schwere der überstandenen Cholera-erkrankung oft keineswegs übereinstimmten. Der bakteriolytische Titer des Serums schwankte zwischen 0,5 und 0,005, er war am höchsten in der 2.—3. Krankheitswoche und zeigte von der 6.—8. Woche ab wieder eine erhebliche Abnahme. Die Erfahrung, daß der Gehalt des Blutes an Agglutininen und Bakteriolysinen bei Menschen und Tieren nach der Choleraschutzimpfung bedeutend höher ist, als nach spontaner Erkrankung, und doch auch nach der leichtesten Spontanerkrankung die Immunität beträchtlich viel höher ist als nach der Impfung, läßt die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß das Ueberstehen der echten Choleraerkrankung eine lokale Immunität des Darmes zur Folge hat, die im Tierversuch und bei der Schutzimpfung in diesem Grade nicht ausgebildet wird.

Ueber das Verhalten der Opsonine bei Cholerakranken haben Kerner[62] und Iwaschenzow[57] Untersuchungen angestellt. Ersterer sah keine typischen Veränderungen, letzterer fand regelmäßig ein von der Norm abweichendes Verhalten insofern, als zunächst eine meist 9—14 Tage währende negative Phase bemerkbar war, der bei günstigem Verlauf eine 4—10 Tage dauernde positive Reaktion folgte. Bei letzterer stieg der opsonische Index bis zu 4,0. Die Opsoninkurve ging weder mit dem Gehalt des Serums an Agglutininen und bakteriziden Substanzen, noch mit der Schwere der Erkrankung parallel. Im allgemeinen stieg der opsonische Index mit einsetzender Besserung, während er bei schwer verlaufenden Fällen niedrig blieb. Aehnliche Untersuchungsergebnisse erhielt Amako[2].

Mittels der Komplementbindungsreaktion konnte Tuschinsky[157] spezifische Antikörper bei einem Teil der untersuchten Cholerarekonvaleszenten nachweisen, während im Stadium algidum der Erkrankung diese Reaktion stets negativ ausfiel.

Ueber den Ort, an dem die spezifischen Schutzstoffe im Körper gebildet werden, verdanken wir genauere Kenntnisse den Untersuchungen von Pfeiffer & Marx[119]. Nach diesen sind die blutbereitenden Organe als Bildungsstätten zu betrachten. Die genannten Autoren experimentierten an jungen kräftigen Kaninchen, bei denen schon nach einer einmaligen subkutanen Injektion abgetöteter Cholerakultur eine überraschend starke spezifische Blutveränderung eintritt, und fanden, als sie zu verschiedenen Zeiten die Extrakte der einzelnen Körperorgane auf ihren Gehalt an Antikörpern untersuchten, daß während des raschen Ansteigens der Choleraimmunität in bestimmten Organen eine erheblich höhere Quantität von Bakteriolysinen nachweisbar ist, als im zirkulierenden Blute. In erster Linie standen hier die Milz und das Knochenmark, dann folgten Lymphdrüsen und Lungen. Es stellte sich weiter das unerwartete Ergebnis heraus, daß in der Mehrzahl der Versuche schon im Laufe des 2. Tages nach der Präventivimpfung in der Milz deutlich nachweisbare Mengen von Choleraschutzstoffen vorhanden waren, auch wenn das Blutserum kaum eine Andeutung einer spezifischen Veränderung erkennen ließ.

Die Annahme, daß die Antikörper irgendwo anders gebildet und in den blutbereitenden Organen nur aufgespeichert würden, ähnlich etwa, wie das

Glykogen in Leber und Muskeln tatsächlich abgelagert wird, kann nicht aufrecht erhalten werden, da jener Ueberschuß von Antikörpern in der Milz nur in den ersten Tagen der Immunität, solange der Gehalt des Blutserums an diesen Substanzen im rapiden Ansteigen begriffen ist, vorhanden ist, während später ein Ausgleich stattfindet. Zur Erklärung jener Befunde bleibt demnach nur die Anschauung, daß das in Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen nachweisbare Plus von Bakteriolysinen der Ausdruck einer sehr starken Produktion ist, mit der die Abgabe an das Blut nicht Schritt zu halten vermag. Dieser Ueberschuß an Schutzstoffen in den genannten Organen wird allmählich geringer, wenn die Produktion ein langsameres Tempo einschlägt und ist später nicht mehr nachweisbar, wenn die Höhe der Immunität erreicht ist und keine neuen Bakteriolysine mehr gebildet werden.

Für die Annahme der Metschnikoffschen Schule, daß die Leukocyten des Blutes und der entzündlichen Exsudate die Matrix oder auch nur die Träger der Choleraschutzstoffe seien, haben Pfeiffer & Marx in ihren diesbezüglichen Versuchen keinerlei Anhaltspunkte finden können.

Verwendbarkeit der im Choleraimmunserum enthaltenen spezifischen Stoffe für die Diagnostik.

Die im Choleraimmunserum auftretenden spezifischen Stoffe lassen sich mit großem Vorteil in der bakteriologischen Choleradiagnostik verwerten und haben sich namentlich für die Differentialdiagnose gegenüber choleraähnlichen Vibrionen, die sich durch morphologische und kulturelle Merkmale vom echten Kochschen Vibrio cholerae asiaticae mitunter kaum unterscheiden, als untrügliche Differenzierungsmerkmale erwiesen. Für die

Bakteriolysine

hat R. Pfeiffer die Brauchbarkeit zu differentialdiagnostischen Zwecken erwiesen. Er zeigte, daß auch hierfür die beste Versuchsanordnung diejenige ist, die heute unter dem Namen des „Pfeifferschen Versuches“ allgemein bekannt ist, und daß dann, wenn eine verdächtige Vibrionenkultur durch ein spezifisches Choleraserum innerhalb von 20—30 Minuten im Meerschweinchenperitoneum zur Auflösung gebracht wird, die Choleranatur jener Kultur zweifellos erwiesen sei. Vorbedingung für eine beweiskräftige diagnostische Verwendung des Pfeifferschen Versuches ist, daß die zu prüfende Vibrionenkultur für Meerschweinchen mindestens in einer Dosis von $^1/_3$ Oese pathogen ist. Wenn dies auch bei der bei weitem größten Mehrzahl der frisch aus dem Darminhalt des Menschen gezüchteten Cholerakulturen der Fall sein wird, so kommen doch, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, auch unter ihnen häufiger, als man bisher annahm, Stämme vor, welche diese Bedingungen nicht erfüllen. In diesen Fällen wird, wie wir sehen werden, die Agglutinationsreaktion für die Diagnostik mehr leisten.

Zahlreiche Forscher, u. a. Dunbar, Wassermann, Kolle, Gruber, Durham, Marx, Issaeff, haben später diese Behauptungen bestätigt und der „Pfeiffersche Versuch“ ist heute eines der wichtigsten Kriterien in der bakteriologischen Choleradiagnostik. Namentlich wurde die absolute Sicherheit der spezifischen Cholerabakteriolyse für die Diagnostik auch in umfangreichen Untersuchungen

im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin festgestellt. Bei diesen wurden von Kolle, Hetsch, Lentz, Otto[75] über 100 verschiedene Vibrionenkulturen, die zum weitaus größten Teil von Gotschlich in Aegypten aus den Dejekten Cholerakranker oder -verdächtiger bzw. von Personen aus der Umgebung Cholerakranker gezüchtet waren, systematisch allen in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden unterworfen. Bezüglich des Pfeifferschen Versuches ergab sich, daß alle diejenigen Immunsera, die mit echten Cholerastämmen hergestellt waren, spezifisch bakteriolytisch wirkten auf alle Kulturen, die mit Hilfe der anderen Untersuchungsmethoden (namentlich durch die sogleich zu erwähnende Agglutinationsreaktion) als echte Cholerakulturen erkannt waren. Gegenüber zahlreichen Stämmen choleraähnlicher Vibrionen trat durch Cholerasera keine Bakteriolyse ein, hier wirkten nur diejenigen Immunsera, die mit den betreffenden choleraähnlichen Kulturen selbst oder mit diesen identischen Stämmen gewonnen waren. — Andererseits fiel auch das Pfeiffersche Phänomen stets negativ aus, wenn echte Cholerastämme mit solchen Immunseris, die durch Immunisierung von Tieren mit choleraähnlichen Vibrionen gewonnen waren, in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens zusammengebracht wurden.

Unerläßlich sind naturgemäß für die Beweiskraft der Cholerabakteriolyse zu diagnostischen Zwecken Kontrollversuche mit normalem Serum derselben Tierart und ferner Kontrollversuche, die darüber Sicherheit geben, daß das verwendete Immunserum in gleichen Verdünnungen gegenüber einer bekannten Cholerakultur wirksam ist.

Ueber die Herstellung bakteriolytischer Cholerasera ist bereits gesprochen worden. Es sei hier nur noch erwähnt, daß für die Differentialdiagnostik nur hochwertige Sera zu verwenden sind, die mindestens einen Titer von 1:1000 haben müssen, d. h. von denen 0,001 g, in 1 ccm Bouillon verteilt, genügt, um 1 Normalöse (= 2 mg) 18-stündiger Agarkultur zur Auflösung zu bringen.

Zur Gewinnung bakteriolytischer Cholerasera eignen sich in erster Linie Kaninchen, weil deren normales Serum nur sehr geringe bakteriolytische Wirkung gegenüber Choleravibrionen besitzt. Pferdeserum, Eselserum und Ziegenserum hat dagegen auch in normalem Zustande einen höheren bakteriziden Titer, und deshalb sind diese Tierarten weniger empfehlenswert.

Die für diagnostische Zwecke zu verwendenden bakteriolytischen Cholerasera werden nach Kolles[72] Erfahrungen zweckmäßig in getrocknetem Zustande, in kleinen abgewogenen Mengen in dunklen Glasröhrchen eingeschmolzen, aufbewahrt. Bei vorsichtiger Trocknung, die in einem für diesen Zweck besonders konstruierten Apparate bei 37° C in einem Strom außerordentlich stark verdünnter Luft geschieht, verlieren diese Sera nicht im geringsten an Wertigkeit. Das Trockenserum löst sich in der 10-fachen Menge abgekochten Wassers leicht ohne Erwärmung, und man hat auf diese Weise jederzeit ein frisches hochwertiges Immunserum zur Verfügung.

Die Methodik des Pfeifferschen Versuches, wie sie zur Identifizierung verdächtiger Kulturen anzuwenden ist, ist bereits an anderer Stelle geschildert worden (vgl. auch die amtliche „Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle").

Agglutinine.

Den spezifischen Agglutininen des Choleraserums kommt für die Diagnostik eine ganz besonders große Bedeutung zu. Darauf hatten schon ihre Entdecker, Gruber & Durham[40], hingewiesen und fast

gleichzeitig wurde ihre Brauchbarkeit zur Differentialdiagnose von Vibrionenkulturen von Pfeiffer & Kolle[118] empfohlen, die im Jahre 1895 eine große Anzahl aus der Epidemie von 1892—1894 stammender Cholerakulturen daraufhin untersuchten. Auch die schon erwähnten Untersuchungen von Kolle, Gotschlich, Hetsch, Lentz und Otto[75] haben in unzweideutiger Weise gezeigt, ein wie sicheres und schnell arbeitendes Differenzierungsverfahren wir in ihrer Benutzung haben. Es ergab sich, daß auch hier alle echten Cholerakulturen durch sämtliche mit echten Stämmen gewonnene Immunsera agglutiniert wurden, während Stämme choleraähnlicher Vibrionen nicht in höherem Grade beeinflußt wurden, als durch normales Serum derselben Tierart, und daß ferner Kulturen anderer Vibrionenarten nur durch ihnen homologe Sera, niemals aber durch echte Choleraimmunsera in höheren Verdünnungen zusammengeballt wurden. Gruppenreaktionen wurden bei diesen umfangreichen Untersuchungen niemals beobachtet.

Agglutinierende Sera, die einwandsfreie diagnostische Resultate über die Natur einer verdächtigen Vibrionenkultur ergeben sollen, sollten mindestens einen Titer von 1:1000 haben, d.h. in 1 ccm einer 1000-fachen, mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Verdünnung muß eine Normalöse 18-stündiger Choleraagarkultur spätestens nach 1-stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° makroskopisch deutlich nachweisbare Häufchenbildung erkennen lassen.

Durch Kontrollversuche muß bewiesen werden, daß weder die als Verdünnungsflüssigkeit benutzte physiologische Kochsalzlösung noch normales Serum der Tierart, von der das Immunserum gewonnen wurde, in stärkeren Verdünnungen auf die zu prüfende Kultur agglutinierend wirkt, und ferner, daß das verwendete spezifische Serum einer bekannten Cholerakultur gegenüber wirksam ist.

Die von Friedberger & Luerssen[29] mitgeteilte Erfahrung, daß frisch aus dem menschlichen Darm gezüchtete Choleravibrionen bis zum Alter von 8—14 Stunden auch durch physiologische Kochsalzlösung zusammengeballt werden (Pseudoagglutination), kann bei Befolgung der angegebenen Vorschrift zu Irrtümern keine Veranlassung geben.

Daß agglutinierende Cholerasera am zweckmäßigsten durch intravenöse Vorbehandlung der Tiere mit abgetöteten Choleraagarkulturmassen gewonnen werden, wurde bereits erwähnt. Als serumliefernde Tiere werden am besten Kaninchen oder Esel gewählt, weil das Normalserum dieser Tierarten weniger agglutinierende Eigenschaften besitzt, als beispielsweise dasjenige von Ziegen oder Pferden.

Die Agglutinationsreaktion versagt auch bei der Prüfung wenig virulenter Stämme nicht, und darin liegt ein Vorteil gegenüber dem Pfeifferschen Versuch, der hier unter Umständen nicht beweiskräftig erscheinen kann.

Daß alte Laboratoriumskulturen mitunter schlecht agglutinabel sind, verringert die Brauchbarkeit der Agglutinationsreaktion für die praktische Choleradiagnostik nicht im geringsten. Wichtiger erscheinen dagegen die Angaben von Zlatogoroff[168], Barrenscheen[5] und Schirnow[135], daß aus Wasser isolierte Choleravibrionen oft erst nach mehrfachen Umzüchtungen auf zusagenden Nährböden oder nach der Tierpassage typisch agglutinabel werden. Haendel & Woithe[49] dagegen sahen durch einen länger dauernden Aufenthalt

in destilliertem Wasser — bis zu 161 Tagen — eine nennenswerte Abnahme der Agglutinierbarkeit ihrer zu diesen Versuchen benutzten Cholerastämme nicht eintreten.

Auch agglutinierende Cholerasera lassen sich, ebenso wie die bakteriolytischen, nach der auf S. 119 erwähnten Methode trocknen, ohne daß die Agglutinine durch diesen Prozeß beeinflußt werden. Zur Konservierung der Choleraagglutinine in flüssigen Seris empfiehlt sich der Zusatz von 10 Proz. einer Karbolglyzerinlösung (Acid. carbol. 5,5, Glyzerin 20,0, Aq. dest. ad 100,0).

Die spezifischen

Präzipitine

des Choleraserums eignen sich zu differentialdiagnostischen Zwecken weniger als die Bakteriolysine und die Agglutinine. — Auch die

Antihämolysine,

die im Blute choleraimmunisierter Tiere entstehen, kommen differentialdiagnostisch nicht in Betracht, da durch die Untersuchungen von Meinicke[92], Schumacher[138], Mühlens & v. Raven[100], Neufeld & Haendel[102], Baerthlein[3] u. a. bewiesen ist, daß die Hämolysinbildung der einzelnen Stämme sehr wechselt und kein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal für Choleravibrionen und choleraähnliche Vibrionen bietet.

Bordetsche Antikörper.

Das Komplementbindungsverfahren nach Bordet & Gengou ist ebenfalls herangezogen worden, um echte Choleravibrionen von choleraähnlichen Vibrionen zu unterscheiden. Daß Choleraextrakt zusammen mit Choleraimmunserum Komplement bindet und infolgedessen bei Zusatz eines hämolytischen Systems die Hämolyse hemmt, zeigte zunächst Weil[164]. Weitere Untersuchungen hierüber stellten mit vielfach einander widersprechenden Ergebnissen Markl[90], Neufeld & Haendel[102], Schütze[141], Ballner & Reibmayr[4], sowie de Besche & Kon[8] an. Die letztgenannten Autoren gingen, um die zeitraubende Herstellung der Extrakte zu vermeiden, auf die alte von Bordet & Gengou angewandte Methode zurück, die an Stelle der Wassermannschen künstlichen Aggressine Aufschwemmungen der unveränderten Mikroorganismen benutzten. Sie suspendierten 1 Oese von der Choleraagarplatte in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung, töteten diese Aufschwemmung 1 Stunde lang bei 60° C ab und verwandten sie, ohne weiter zu schütteln oder zu zentrifugieren, zum Versuch. Es ergab sich, daß eine Komplementablenkung nur dann eintrat, wenn die Suspensionen der einzelnen Vibrionenstämme mit homologem Serum zusammengebracht wurden, während bei der Vermischung mit heterologem Vibrionenserum die Hemmung ausblieb. Das Verfahren könnte demnach unter Einhaltung gewisser Grenzwerte der verschiedenen Lösungen recht wohl zur praktischen Choleradiagnose herangezogen werden.

Opsonine.

Ueber die Frage der Verwertbarkeit der Opsonine zur Differenzierung der Vibrionen hat Schütze[142] Versuche angestellt. Durch geeignete Vorbehandlung von Kaninchen mit Vibrionen gelingt es,

Stoffe im Blutserum zu erzeugen, die gegenüber der zur Immunisierung verwendeten Bakterienart eine besonders starke opsonische Kraft ausüben, während heterologe Vibrionen in geringerem Grade beeinflußt werden. Die Immunopsonine lassen somit eine Unterscheidung von echten Choleraerregern und choleraähnlichen Vibrionen und auch eine Differenzierung der letzteren untereinander zu; indessen war das Phänomen nicht immer so regelmäßig und prägnant ausgebildet, daß Schütze eine ganz strenge Spezifizität der Opsonine auf Grund seiner Versuche für bewiesen hält.

Schutzimpfung des Menschen.

Ferran hatte, wie bereits in der geschichtlichen Einleitung erwähnt wurde, im Jahre 1884 gelegentlich der großen Choleraepidemie in Spanien Menschen in ziemlich großem Umfange gegen Cholera geimpft. Durch die Untersuchungen von van Ermenghem, Nicati und Rietsch u. a., welche die Ferransche Behandlungsmethode kritisch nachprüften, wissen wir, daß jener weder mit Reinkulturen arbeitete, noch auch die Dosierung seines Impfstoffes regeln konnte. Diese roh empirischen Schutzimpfungen ergaben deutliche Mißerfolge.

Trotzdem war Haffkine auf Grund von Immunisierungsversuchen an Meerschweinchen zu der Ueberzeugung gekommen, daß eine Bekämpfung der Cholera in ihrem endemischen Gebiete in Indien durch eine aktive Immunisierung des Menschen mit Erfolg durchführbar sei. Haffkine führte seine Schutzimpfungen im größten Maßstabe aus. Ueber 40000 Menschen waren bis zum Jahre 1895 bereits in Indien nach seinem Verfahren der Schutzimpfung unterzogen worden. Nicht nur in Indien selbst, sondern namentlich außerhalb dieses Landes war man gegenüber den Erfolgen jener Behandlung äußerst skeptisch. Einwandsfreie Kriterien für ihre Beurteilung lagen kaum vor, da die Statistiken an und für sich wenig beweisend und das Zutrauen zu den oft schwer kontrollierbaren Zahlenbelegen ein wohl nicht ohne Grund geringes war. Erst durch die Untersuchungen von Kolle wurde dem Schutzimpfungsverfahren gegen Cholera die wissenschaftliche Grundlage gegeben, die aufgebaut wurde auf den sicheren Fundamenten, welche die Arbeiten von R. Pfeiffer, Brieger, Kitasato und Wassermann geliefert hatten.

Haffkine[44–46] verwandte, dem bekannten Pasteurschen Immunisierungsschema folgend, das sich bei Milzbrand, Hundswut usw. bewährt hatte, zwei verschiedene Vaccins, ein schwächeres, Vaccin I, und ein stärkeres, Vaccin II. Das erstere enthielt eine Kultur, die durch Züchtung bei 39° C und durch fortdauernde Uebertragungen auf künstlichen Nährböden an Virulenz verloren hatte (weak virus), während das letztere aus einer Kultur bestand, die durch eine große Reihe von Tierpassagen zu einer hohen Virulenz gebracht und auf dieser Höhe der Virulenz erhalten wurde (virus fixe). Er injizierte zunächst Erwachsenen den 10., Kindern den 20. und Säuglingen den 100. Teil einer mit abgekochtem Wasser abgeschwemmten schwach virulenten Kultur subkutan und nach 5 Tagen die gleiche Menge der virulenten Kultur, da er der Virulenz für das Gelingen der immunisierenden Wirkung große Bedeutung beilegte. Später wurden die Dosen verschiedentlich geändert, als größte Dosen wurden Mengen von $^1/_6$—$^1/_4$ Kultur benutzt.

Die nach den Injektionen auftretenden Beschwerden waren in der Regel nicht sehr erheblich. Meist ließ sich nur eine Steigerung der Körperwärme um 1—2° C beobachten, die einige Stunden nach der Impfung auftrat und nach Verlauf von 24 Stunden wieder völlig wich. Die Haut an der Injektionsstelle, für die von Haffkine der Rumpf gewählt wurde, war schmerzhaft und geschwollen, oft leicht gerötet. Abszedierungen traten fast nie auf, ebensowenig stärkere Drüsenschwellungen. Bedeutendere Störungen des Allgemeinbefindens kamen nur selten vor, eine dauernde Schädigung der Geimpften ließ sich niemals nachweisen. Trotzdem waren die Impfungen mit sehr großen Schwierigkeiten verknüpft, die ihren Hauptgrund in den religiösen, sozialen und örtlichen Verhältnissen des Landes hatten. Nur $^1/_3$ der 40000 Inokulierten unterzog sich der zweiten Impfung.

Tabelle II.

Schutzimpfungen bei britischen Truppen 1894 und 1895.

Truppenteil bzw. Garnison	Art der Schutzimpfung	Zeit zwischen der Schutzimpfung und dem Ausbruch der Cholera	Nichtgeimpfte			Geimpfte		
			Zahl	Erkrankungen	Todesfälle	Zahl	Erkrankungen	Todesfälle
II. Bataillon Manchester Reg. Dinapore	1. Vaccin	2—6 Tage	729	6 = 0,82 %	3 = 0,41 %	193	0	0
Garnison Cawnpore	1. Vaccin } kleine 2. Vaccin } Dosen	3 Monate	797	19 = 2,38 %	13 = 1,63 %	75	0	0
East Lancashire Reg. Lucknow	1. Vaccin } kleine 2. Vaccin } Dosen	14—15 Mon.	640	120 = 18,75 %	79 = 12,37 %	133	18 = 13,53 %	13 = 9,77 %

(Nach Haffkine, Brit. med. journ., 1895; entn. aus Marx, Bibl. v. Coler, Bd. 11.)

Eine genaue, umfassende und beweiskräftige Statistik der Behandlungsmethode läßt sich unter solchen Umständen naturgemäß nicht erwarten, zumal auch die spätere Infektionsgelegenheit je nach den Wohnorten der Geimpften und nach der Zeit und der Intensität, in der die Cholera dort auftrat, äußerst verschieden war. Dennoch besitzen wir zur Beurteilung der Schutzimpfungswirkung eine Anzahl von genaueren Angaben aus kleineren Epidemien, die die Bewohner einzelner Ortschaften, Insassen von Gefängnissen, oder einzelne Truppenteile betreffen, Fälle, in denen die betreffenden Menschen annähernd gleichmäßig der Infektion ausgesetzt waren, und die immerhin statistischen Wert besitzen. Tabelle II z. B. illustriert die Impferfolge bei einzelnen Epidemien, in denen die Zeit zwischen Ausführung der Schutzimpfung und Ausbruch der Cholera sehr verschieden war. Abgesehen von der leichten Epidemie in Dinapore, die kurze Zeit nach der Vornahme der Schutzimpfungen ausbrach, und in der unter den Geimpften kein Krankheitsfall auftrat, beweist der Verlauf der Cholera in Cawnpore, daß nach 3 Monaten noch ein vollkommener Impfschutz besteht. Anders verhalten sich die Morbiditäts- und Mortalitätsziffern bei der Epidemie des East Lancashire-Regiments in Lucknow. Hier erweist sich der Impfschutz nach 14 bis 15 Monaten als ein geringerer. Haffkine selbst führt dieses nicht sehr günstige Resultat auf die geringen Reaktionen zurück, welche

die Mannschaften nach der Impfung zeigten, doch scheint der geringe Erfolg wohl in erster Linie dadurch begründet, daß die Schutzwirkung gegen Cholera nur eine begrenzte Zeit nach der Inokulation anhält und nach 15 Monaten nahezu wieder erloschen ist. Um diese Zeit sind, wie die Untersuchungen von Kolle an Geimpften zeigten, die spezifischen Stoffe aus dem Serum fast ganz verschwunden.

Dasselbe geht auch aus anderen Beobachtungen hervor, die Haffkine[46] in Kalkutta machen konnte. Während einer dortigen Epidemie kamen nach Vornahme der Impfungen in der Gemeinde unter den Nichtgeimpften neue Erkrankungsfälle vor am 1., 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15., 17. Tage usw., während unter den einer Schutzimpfung Unterworfenen am 2., 3., 4., 219., 421., 459. usw. Tage neue Erkrankungen sich zeigten. Es geht daraus hervor, daß vom 5. bis 219. Tage nach der Impfung die Inokulierten für die Infektion, der sie in gleichem Maße wie die übrige Bevölkerung ausgesetzt waren, unempfänglich waren.

Wenn der Impfschutz versagt, wird der Krankheitsprozeß bei den Schutzgeimpften in keiner Weise beeinflußt. Tabelle III z. B. zeigt, daß die Sterblichkeit unter den Geimpften und den Nichtgeimpften in diesem Falle annähernd gleich ist.

Tabelle III.

	Nichtgeimpfte		Geimpfte	
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle
Assam-Burmah-Bahn	33	29	4	4
Durbhanga-Gefängnis	11	11	5	3
Gaya-Gefängnis	20	10	8	5
Assam	154	60	15	4
East Lancashire Reg. Lucknow	120	79	18	13

(Nach Haffkine, Brit. med. journ., 1899, Vol. 2, p. 11.)

Den Schutzimpfungen kommt demnach zweifellos eine prophylaktische Bedeutung zu. Auch von anderer Seite ist dies verschiedentlich bestätigt worden, beispielsweise von Haan[41], der angibt, daß sich die Erkrankungsfälle unter den Geimpften zu denen unter den Nichtgeimpften wie 1:17 und 1:19 verhielten.

Sehr instruktiv ist auch eine Tabelle, die Powell[125] gibt:

Tabelle IV.

Ort	Nichtgeimpfte			Geimpfte		
	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle
Karkuri	182	8	8	412	3	3
Kalain	1033	11	8	1630	5	5
Kalaincherra	616	8	2	191	0	0
Degubber	300	9	6	436	5	1
Duna	61	15	11	59	5	1
River	43	1	1	213	1	1
Summa	2235	52	36	2941	19	11

(Nach Powell, Journ. of trop. med., Vol. 2, Nr. 17.)

In einer anderen Zusammenstellung desselben Autors[126], die sich auf die bis zum Jahre 1899 in bestimmten Bezirken Indiens ausgeführten Impfungen bezieht, werden folgende Erfolge verzeichnet: Unter 6549 Nichtgeimpften kamen 198 Erkrankungs- und 124 Todesfälle vor, unter 5778 Geimpften dagegen nur 27 Krankheitsfälle mit 14 Sterbefällen.

Was nun die wissenschaftliche Bedeutung der bisher erwähnten Schutzimpfungsmethoden anbetrifft, so wurde weder von Ferran, noch von Haffkine der Nachweis von spezifischen Schutzstoffen im Blute erbracht. Der erste, der in dieser Beziehung die Wirkung der Schutzimpfungen zu kontrollieren versuchte, war G. Klemperer[67, 68]. Indessen ist den Untersuchungsergebnissen dieses Autors keine Bedeutung beizumessen, da damals weder die spezifisch-bakteriziden Choleraantikörper, noch auch die später durch Issaeff aufgedeckten Wirkungen der normalen Sera bekannt waren und aus diesem Grunde die Resultate falsch gedeutet wurden. Klemperer injizierte bei der Prüfung der Serumwirkung im Tierversuch den Infektionsstoff zu früh nach der Seruminjektion und beherrschte die Dosierung nicht genügend.

In exakter Weise wissenschaftlich begründet wurde, wie bereits erwähnt, die Haffkinesche Schutzimpfungsmethode erst durch Kolle[70]. Dieser Autor ging von der Tatsache aus, daß der erreichte Immunitätsgrad, d. h. die Höhe des bakteriziden Titers des Serums aktiv immunisierter Tiere ebenso hoch ist, wenn diese mit abgetöteten, wie wenn sie mit lebenden Kulturen vorbehandelt wurden, und suchte auf Grund dieser Feststellungen eine wirksame Schutzimpfung des Menschen durch Anwendung abgetöteten Impfstoffes zu erzielen.

Kolle prüfte die bakterizide Wirkung des Serums von 15 Personen vor und nach der Impfung mit abgetöteten Kulturen im Tierversuch genau nach den Pfeifferschen Prinzipien und stellte fest, daß sich durch einmalige subkutane Injektion abgetöteter Cholera-Agarkultur beim Menschen ein sehr hoher Immunitätsgrad erzielen läßt, wenn als Maßstab der bakterizide Titer dient. Die dazu notwendige Kulturmenge ist sehr gering: 2 mg Agarkulturmasse, die in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und bei 58° C 1 Stunde lang abgetötet wird, genügt. Ein Zusatz von 0,5 % Phenol erwies sich für die Konservierung des Impfstoffes empfehlenswert, eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit findet dadurch nicht statt. Was die Erscheinungen anbetrifft, welche die auf diese Weise Geimpften boten, so stellte sich wenige Stunden nach der Einspritzung an der Injektionsstelle ein mehr oder weniger stark empfindliches entzündliches Oedem ein; auch traten Fieber und Kopfschmerzen auf, ohne daß jedoch diese Symptome ein bedrohlicheres Bild darboten. Nach 1—2 Tagen waren sämtliche Reaktionen abgelaufen.

Durch Prüfung des Blutserums der Geimpften konnte Kolle feststellen, daß schon nach 4 Tagen Immunstoffe nachweisbar waren, am 10. Tage hatte das Serum die Höhe seiner Wirksamkeit erreicht. Während vor der Behandlung der bakterizide Titer des Serums der Geimpften im Durchschnitt 0,2 betrug, genügte 10 Tage nach der Injektion noch die Menge von 0,003 ccm Serum, um ein Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit 1 Oese virulenter Cholerakultur zu schützen. Es erhält also das Blutserum der Inokulierten Schutzwerte, wie sie selbst dasjenige von Cholera-Rekonvaleszenten nicht immer aufzuweisen vermag.

Die Immunität, die durch diese Schutzimpfung erzeugt wird, ist eine langdauernde: noch nach 1 Jahr konnten Kolle[73] und Aaser[1, 1a] einen Bestand an bakteriziden Kräften des Serums bei den von ihnen behandelten Personen feststellen. Nach Barykin[5a] ist oft schon 7—9 Monate nach der Impfung der Gehalt des Serums an spezifischen Stoffen demjenigen normaler Menschen wieder völlig gleich.

Ueber die Erfolge des Kolleschen Verfahrens liegen zunächst Mitteilungen von Tsuzuki[156] vor, der während einer Epidemie in Nordchina im Jahre 1902 eine große Anzahl von Impfungen mit $^1/_{10}$ Oese abgetöteter Agarkultur vornahm. Da jedoch erst gegen Ende der Epidemie mit der Schutzimpfung begonnen wurde, als auch unter den Nichtgeimpften die Zahl der Erkrankungen nachließ, können aus den Zahlenangaben dieses Autors weitgehende Schlüsse nicht gezogen werden.

Ein wesentlich klareres Bild geben die Immunisierungen, die während der im Jahre 1902 herrschenden Choleraepidemie im japanischen Regierungsbezirk Hiogo ausgeführt wurden. Die von Murata[101] berichteten Erfolge sind in Tabelle V wiedergegeben. Anfangs wurden von einer 1 Oese = 2 mg abgetöteter Agarkulturmasse pro Kubikzentimeter enthaltenden Aufschwemmung 1 ccm injiziert, später 2 ccm.

Tabelle V.

Schutzimpfungen nach Kolles Methode im japan. Reg.-Bez. Hiogo 1902.

Städte und Kreise	Ungeimpfte			Geimpfte		
	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle
Stadt Koobe	244 081	753	559	14 959	20	6
„ Himeji	28 695	15	15	2 596	0	0
Kreis Kawabe	66 205	88	61	8 142	7	5
„ Muko	80 775	62	48	2 440	0	0
„ Akaski	60 126	52	45	9 300	3	2
„ Kako	54 895	10	5	2 730	1	0
„ Innami	49 952	8	6	657	0	0
„ Shikama	90 588	48	35	3 100	2	2
„ Ibo	86 033	1	1	9 590	3	1
„ Higami	74 472	1	1	3 173	0	0
„ Tsuna	99 463	49	41	19 578	11	4
Summa	825 287	1152 = 0,13 % der Bevölkerung	863 = 0,10 % der Erkrankten	77 907	47 = 0,06 % der Bevölkerung	20 = 0,02 % der Erkrankten

Alle Erkrankungen, die bei Geimpften auftraten, fielen in die Zeit, in der die geringere Dosis verabreicht wurde, bei Anwendung der größeren Dosis kamen unter den Geimpften keine Erkrankungen vor. Besonders erwähnt wird hier, daß die Erkrankungen unter den Geimpften wesentlich leichter verliefen, als bei den Nichtgeimpften, die Mortalität stellte sich unter den ersteren auf 42,5 Proz., unter den letzteren auf 75 Proz.

Als namentlich beweiskräftig für die Wirkung der Schutzimpfungen führt Murata folgende Beobachtungen auf: 1) In den beiden Ortschaften Akao und Sagoshi, die dem in hohem Grade durchseuchten Regierungsbezirke Okayama naheliegen, wurden sämtliche Bewohner geimpft. Obwohl sehr rege Verkehrsbeziehungen zwischen jenen beiden Gebieten bestanden, kamen unter den Ge-

impften keinerlei Erkrankungen vor. — 2) In der Filiale des Formosa-Kamphormonopolamtes wurden 156 Personen geimpft, 3 nicht. Von den ersteren erkrankte niemand, unter den letzteren kam ein tödlich endender Cholerafall vor. — 3) In einem beschränkten Lokale der Stadt Sumuto unterzogen sich von 100 Bewohnern 99 der Impfung und blieben gesund, der einzige Nichtgeimpfte erkrankte. — 4) In einer Beamtenfamilie, die mit Ausnahme der Frau geimpft war, erkrankte nur die letztere. — Ueber die Reaktion wird folgendes mitgeteilt: Die Körpertemperatur ging nur selten über 38° C hinaus, die Steigerung dauerte nicht länger als 24 Stunden. Frostgefühl wurde nur selten geklagt. 5—6 Stunden nach der Injektion machten sich an der Impfstelle spontane Schmerzen oder auch nur Druckschmerzen bemerkbar. Lokale Anschwellungen und Rötungen waren meist nur in unbedeutendem Maße vorhanden; wo sie vorkamen, verschwanden sie spätestens in 3 Tagen. Nach der Impfung nahm die Urinmenge meist für 12—16 Stunden zu. In etwa 10 Proz. der Fälle traten am Tage nach der Impfung 1—2malige Diarrhöen auf. Sonst wurde nur über Unwohlsein, Kopfschmerz und allgemeine Mattigkeit, von Frauen auch über Uebelkeit und Erbrechen geklagt.

Zlatogoroff (zitiert nach Kraus[84]) hatte im Jahre 1904 in Nordpersien ebenfalls günstige Erfolge. Die Zahl der Gestorbenen unter den Geimpften war 4mal kleiner als unter den Nichtgeimpften und die Zahl der Erkrankungen 5mal geringer.

Auch in Rußland hat sich die Schutzimpfung, meistens nach der Vorschrift von Kolle ausgeführt, während der Epidemien der letzten Jahre bewährt. In St. Petersburg wurden im ganzen etwa 29000 Menschen geimpft (Swerew, zitiert nach Stühlern[153]). Nach den Mitteilungen Zabolotnys[167] entfielen dort auf 10000 Ungeimpfte 68, auf 10000 Geimpfte dagegen nur 4 Erkrankungen. Unter den 18000 Cholerakranken, die im Obuchow-Hospital behandelt wurden, befanden sich nach Stühlern[153] nur 2 Geimpfte. Die Krankheit setzte hier 4 bzw. 7 Monate nach der Impfung ein und verlief in dem einen Falle leicht, im anderen tödlich. Libermann[88] berichtet, daß durch die zum Teil mehrmals vorgenommenen Impfungen die Morbidität um etwa das 5-fache herabgedrückt wurde.

Wie den meisten derartigen statistischen Angaben haftet auch diesen Mitteilungen der Mangel an, daß im allgemeinen keine sicheren Anhaltspunkte dafür geboten werden, ob die Impfungen gleichmäßig unter allen Ständen durchgeführt wurden, und ob die Geimpften der Infektion in gleichem Maße ausgesetzt waren, wie die Nichtgeimpften.

Was die Bedeutung der Choleraschutzimpfungen in der Praxis anbetrifft, so kommt für die europäischen Kulturstaaten die Impfung größerer Menschenmassen oder sogar eine obligatorische Immunisierung, wie sie sich für Indien eignen mag, im allgemeinen nicht in Betracht. Die von R. Koch empfohlenen Maßnahmen allgemeinprophylaktischer Art sind zur Eindämmung der Cholera, wenn sie in Europa eingeschleppt wird, genügend wirksam und haben sich auch gelegentlich der letzten Epidemien hinreichend bewährt. Immerhin aber könnten in Kriegszeiten Situationen entstehen, in denen die Schutzimpfung unschätzbare Dienste leisten könnte. Auch käme eine Immunisierung von Aerzten und Wärterpersonal während größerer Epidemien vielleicht in Frage.

In allen diesen Fällen wäre der von Kolle erprobten Impfung mit abgetöteten Kulturmassen vor der Haffkineschen Methode der Vorzug zu geben, weil diese nur eine einmalige Behandlung erfordert und in bezug auf die Reaktionserscheinungen, sowie besonders auf die Höhe und die Dauer der erreichten Immunität der Haffkineschen Schutzimpfung in keiner Beziehung nachsteht.

Als ein weiterer Vorteil der Kolleschen Methode käme hinzu, daß sich hier der Impfstoff leichter an einer Zentralstelle herstellen und von dort ohne jede Gefahr versenden läßt. Durch die Untersuchungen von Pfeiffer & Marx[120] wissen wir, daß derartige abgetötete Kulturaufschwemmungen durch einen Zusatz von 0,5 % Phenol auf die Dauer von mindestens 4—10 Wochen konserviert werden können, und daß auch die Einwirkung hoher Temperaturen, bis 37°, ihren Wert nicht beeinträchtigt.

Andere Verfahren kommen praktisch bisher nicht in Betracht. Die Immunisierung nach Neisser-Shiga (s. Kap. Typhus-Schutzimpfung), über deren Wirksamkeit Bertarelli[7] einen Selbstversuch anstellte, zeigte sich bei der Nachprüfung durch Serkowsky[143] dem Kolleschen Verfahren unterlegen und würde zudem für Massenimpfungen wegen der Schwierigkeiten der Impfstoffbereitung undurchführbar sein. Die Methode der Immunisierung mit Choleranukleoproteid (Lustig-Galeotti) nach Heller[50] und Schmitz[136] würde bei der Schwierigkeit, keimfreies Material zu bekommen, bei der keineswegs übermäßigen Antikörperbildung, vor allem aber in Anbetracht der hohen Giftigkeit des Impfstoffes, wie Friedberger[30] mit Recht betont, gegenüber der Verwendung von Vollbakterien nur Nachteile aufweisen.

Ueber die Auswahl der zur Bereitung des Impfstoffes zu verwendenden Stämme hatten wir schon (S. 101) gesprochen.

Außer Agglutininen und Bakteriolysinen treten im Blutserum der Geimpften auch Opsonine auf. Nach den Untersuchungen Kerners[62] erfolgt nach einer negativen Phase, die bei der Wiederholung der Impfung immer kürzere Zeit dauert, eine Erhöhung des opsonischen Index bis auf 6 oder 7. Am Anfang des zweiten Monats sinkt der Index ziemlich stark und verbleibt einige Wochen auf 3—4. Starkes Ansteigen der opsonischen Kurve und höhere Zahlen des Index stehen zur Höhe der lokalen und allgemeinen Reaktion des Organismus nach der Impfung im Verhältnis. Iwaschenzow[57] fand bei den Geimpften einen gleichen oder nur wenig erhöhten Index wie bei Gesunden.

Serumtherapie.

An Bemühungen, ein therapeutisch wirksames Choleraserum herzustellen, hat es seit der Entdeckung des Choleravibrio nicht gefehlt. Da der letztere Giftstoffe, die in ihrer Wirkung etwa dem Diphtherietoxin vergleichbar wären, nicht produziert, so kann man auch durch entsprechende Vorbehandlung an Tieren kein Serum erzeugen, das rein antitoxisch wirkt und dem Ehrlichschen Gesetz der Multipla gehorcht, wie die mit echten löslichen Toxinen gewonnenen Sera. Zunächst wurden die therapeutischen Leistungen des in gewöhnlicher Weise hergestellten bakteriziden Serums untersucht.

Wenn man Meerschweinchen $^1/_2$ Stunde nach der intraperitonealen Infektion mit 1 Oese virulenter Cholerakultur hochwertiges Choleraserum einspritzt, so gelingt zwar noch eine rasche und vollständige Auflösung der Vibrionen, und das Tier kann die auftretenden Vergiftungserscheinungen überleben. $1^1/_2$ Stunde nach der Infektion gegeben, vermögen dagegen auch größere Serumgaben das Tier nicht zu retten. Die Vibrionen werden zwar auch hier innerhalb 50 Minuten noch aufgelöst, aber sie hatten sich während der $1^1/_2$ Stunden

derart vermehrt, daß die in den zerfallenden Bakterienleibern enthaltenen Giftstoffe zur Tötung des Tieres genügen.

Wird erst $2^1/_2$ Stunden nach der Infektion auch die 10-fach höhere Serumdosis gegeben, so treten nur noch Spuren von bakterizider Wirkung auf. Hier ist also die Fähigkeit des Körpers, die ihm zugeführten Bakteriolysine zu verwerten, aufgehoben.

Der Organismus bietet um diese Zeit schon deutliche Zeichen der Krankheit und ist in diesem Zustande nicht mehr fähig, die ihm gebotenen Immunkörper durch Zugabe des eigenen Komplementes zu aktivieren. Aber wenn dies auch noch möglich wäre, so würde dennoch der Tod des Versuchstieres eintreten, weil ihm mit dem Serum keine antitoxischen Stoffe zugeführt werden und die Endotoxine der Vibrionen schließlich die entscheidende Rolle spielen.

Ebenso wie die Heilversuche bei intraperitonealer Infektion versagen, wie Metschnikoff zeigte, auch diejenigen an jungen Kaninchen, die vom Magen aus den Bedingungen einer echten Infektion unterworfen werden. Daraus kann man, soweit überhaupt derartige Schlüsse zulässig sind, theoretisch auch die Unwirksamkeit der Behandlung des Menschen mit bakterizidem Choleraserum folgern. Im Darmkanal des Menschen finden die Choleraerreger sogar noch bessere Vermehrungsbedingungen und können von dem einverleibten Serum noch schwieriger, wenn überhaupt, erreicht werden; die Aussichten würden hier also noch geringer sein. Und in der Tat ist auch bei allen Cholerakranken, die schon ein ausgesprochenes Vergiftungsbild zeigten, die Behandlung mit bakterizidem Serum durchaus erfolglos gewesen.

Man bemühte sich daher, Cholerasera zu gewinnen, welche die beim Choleraprozeß wirksamen Giftstoffe zu neutralisieren imstande wären. Ueber solche Sera berichteten Ransom[127], sowie Metschnikoff, Roux & Salimbeni[99, 130]. Die letztgenannten Autoren züchteten Cholerakulturen in Kollodiumsäckchen und immunisierten mit den auf diese Weise gewonnenen angeblich löslichen und sezernierten Choleratoxinen Ziegen und Pferde. Nach dreimonatiger Vorbehandlung war das Serum der Tiere in Mengen von 3 ccm gegen die $1^1/_2$-fache letale Dosis wirksam, nach 6 Monaten konnte durch 1 ccm die 4-fach tödliche Giftmenge neutralisiert werden. $^1/_{150}$ ccm dieses antitoxischen Serums vermochte Meerschweinchen gegen die einfach tödliche Dosis zu schützen.

Macfadyen[89] benutzte zur Immunisierung der Tiere Giftstoffe, die er durch Zertrümmerung der Vibrionenleiber bei der Temperatur der flüssigen Luft gewann. Er glaubte ein lösliches Toxin vor sich zu haben, hat aber zweifellos mit seiner Methode nur die Endotoxine erschlossen. Das von ihm hergestellte Serum ist, wie Carrière & Tomarkin zeigten, daher vorwiegend antitoxisch und naturgemäß nicht sehr hochwertig.

Nach dem gleichen Prinzip wie Salimbeni haben Brau & Denier[13] ein Choleraserum gewonnen.

Kraus[82] stellte das Serum, das er zur Behandlung der Cholerakranken empfohlen hat, mit den Giftstoffen der El Tor-Vibrionen her. Er immunisierte Ziegen oder Pferde subkutan entweder mit Bouillonkulturfiltraten oder mit Agarkulturen dieser Vibrionen oder mit Extrakten aus Agarkulturen. Als Anfangsdosis wählte er 0,5—1,0 ccm „Toxin“ und stieg in Intervallen von 6—8 Tagen;

über 900 ccm Toxin wurden einem Pferde innerhalb 10 Monaten injiziert. Mit solchem Serum gelang es noch nach einer Stunde, vergiftete und infizierte Mäuse zu heilen, während bei Meerschweinchen schon $^1/_2$ Stunde nach der Vergiftung oder Infektion selbst mit großen Mengen von Antitoxin ein Heilerfolg nicht mehr zu erzielen war. Durch intravenöse Applikation großer Dosen des Serums ließen sich in einzelnen Versuchen zwar Meerschweinchen nach $^1/_2$ Stunde noch retten, nach 1 Stunde aber versagte das Serum auch bei dieser Applikationsweise vollständig, obwohl bei Mäusen teils verhältnismäßig viel geringere Serummengen wirksam waren.

Schurupoff [139, 140] unterzieht $1^1/_2$—2-tägige Cholerakulturen der Wirkung von Laugen und einer besonderen Behandlung, über die er nähere Angaben nicht mitteilt. Er gewinnt dabei, wie er sagt, ein Endotoxin, das für Meerschweinchen bei intraperitonealer Einverleibung sehr giftig ist. Mit steigenden Dosen dieses Giftes werden Pferde auf intravenösem Wege in Intervallen von 6—7—10 Tagen behandelt. Die Injektionen rufen bei den Tieren stürmische Reaktionen, mitunter auch den Tod unter dem Bilde einer akuten Vergiftung hervor. Schurupoff sieht sein Serum als ein rein antiendotoxisches an, was aber von Raskin [127a] auf Grund seiner Untersuchungen bestritten wird.

Neuere Untersuchungen, die unter Kolles Leitung von Carrière & Tomarkin [19] ausgeführt wurden, ergaben, daß gegenüber der experimentell erzeugten Choleraperitonitis des Meerschweinchens Mischsera, die von verschiedenen Tieren, z. B. von Pferden und Ziegen, durch verschiedenartige langdauernde Immunisierung mit Cholerakulturen und deren Derivaten hergestellt wurden, wesentlich wirksamer waren, als nach den gewöhnlichen Verfahren gewonnene, rein bakterizide Sera. Die Autoren sind auf Grund ihrer Tierversuche der Ansicht, daß in solchen Mischseris neben den bakteriolytischen und agglutinierenden Stoffen bis zu einem gewissen Grade antiendotoxische Eigenschaften und ferner komplementbindende Stoffe und Bakteriotropine vorhanden sind, die ihnen eine größere Wirksamkeit verleihen. Carrière & Tomarkin legen ebenso wie Kolle [74] das Hauptgewicht auf die Tatsache, daß das Serum antiendotoxisch wirkt, lassen aber die Frage offen, ob dieser Effekt auf Antitoxinen beruht oder giftzerstörenden Wirkungen zuzuschreiben ist, die das Serum durch Anregung von fermentativen Vorgängen mit Hilfe des Komplementes entfaltet. Sie haben daher für therapeutische Zwecke beim Menschen ein Serum hergestellt, das möglichst viele der bekannten Immunstoffe enthalten soll und durch langdauernde subkutane und intravenöse Vorbehandlung verschiedener Tierarten mit lebenden und abgetöteten Choleravibrionen sowie mit den durch Aufschließung der Bakterienzellen erhaltenen intracellulären Substanzen gewonnen wird.

Ueber die Wirksamkeit der einzelnen Sera beim Menschen sind während der russischen Choleraepidemien in den Jahren 1908 und 1909 einige Erfahrungen gesammelt worden. Hierbei hat sich zunächst gezeigt, daß auch große Dosen Choleraserum niemals ernstere oder bleibende Schädigungen bei den Behandelten hervorgerufen haben, selbst wenn deren Nierentätigkeit völlig darniederlag. Die früher auf Grund theoretischer Erwägungen vertretene Ansicht, daß die stärker bakterizid wirkenden Sera eine infolge massenhaften Ab-

sterbens der Vibrionen plötzlich eintretende Giftüberlastung des Organismus bedingen müßten, hat sich nicht bestätigt.

Ueber das Salimbenische Serum hat nur der Hersteller[131] Günstiges berichtet. Es wurde vorzugsweise subkutan injiziert, in der Regel in einer Dosis von 100 ccm in 400—500 ccm Kochsalzlösung verteilt; die intravenöse Injektion kam nur dann zur Anwendung, wenn die Herztätigkeit so darniederlag, daß sich die Resorption bei subkutaner Einverleibung verzögert haben würde. Die Wirkung soll sich in einer deutlichen Besserung des Pulses, im Aufhören der Krämpfe und in einer Hebung des subjektiven Befindens der Kranken geäußert haben; die Durchfälle hörten erst 24 Stunden später auf. Von 42 mit diesem Serum Behandelten starben nur 10 (= 23,8 Proz. gegen 46,5 Proz. Gesamtmorbidität der Epidemie), und zwar von den 7 mittelschweren und 6 leichten Fällen 0, von den 10 schweren Fällen 1 (= 10 Proz.), von den 19 sehr schweren Fällen 9 (= 47,3 Proz., gegen 75 Proz. bei Anwendung der gewöhnlichen therapeutischen Maßnahmen einschließlich Kochsalzinfusionen).

Nach Stühlern[153] endeten von 94 Cholerafällen, die in drei Krankenhäusern St. Petersburgs mit dem Salimbenischen Serum behandelt wurden, 59 tödlich (= 62 Proz.). Auch Tsistowitsch hat mit diesem Serum ungünstige Resultate erzielt, ebenso Strong mit dem Denierschen Präparat (zitiert nach Kolle[74]).

Ueber Erfahrungen mit dem von Kraus hergestellten Serum berichtet zunächst Jegunoff[59]. Er wandte Dosen bis zu 140 ccm mit 500 bis 700 ccm Kochsalzlösung intravenös an. Wenn sich auch bei den 12 Kranken eine Verminderung der Sterblichkeit von 75 Proz. auf 25 Proz. zeigte, läßt sich doch hieraus wegen der geringen Zahl der Beobachtungen ein sicherer Beweis für die Serumwirkung nicht ableiten. In den Fällen, wo die erste Injektion keine Besserung hervorgerufen hatte, blieb auch eine zweite Einspritzung von 80—120 ccm Serum wirkungslos. In Fällen, in denen die Kranken nach der ersten Injektion glücklich das algide Stadium überstanden hatten und die Harnsekretion nach 2—3-tägiger Anurie wiederhergestellt worden war, konnte auch eine wiederholte Injektion von 80—120 ccm Serum die Entwickelung der parenchymatösen Nephritis weder verhüten, noch deren tödlichen Ausgang beeinflussen. Hundögger[51] behandelte 35 Fälle mit dem Krausschen Serum, das auf einmal in Mengen von 100 ccm, gemischt mit 2 l Kochsalzlösung, intravenös verabreicht wurde. In einigen Fällen wurden von dem Serum 100 ccm intravenös, 50 ccm subkutan und 50 ccm per os, im ganzen also 200 ccm gegeben, ohne daß Unterschiede in der Wirksamkeit bemerkbar waren. Eine Herabsetzung der Sterblichkeit war nicht festzustellen. Das Serum übte keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf aus und war nicht imstande, den Eintritt der Urämie bei den Cholerakranken zu verhindern, schien aber den Tod bei den Urämischen etwas zu verzögern. Ebenso konnten Albanus, Chanutina, Krewer, Zeidler und Kernig[1b] eine sichtbar günstige Wirkung des Serums auf den Verlauf der Krankheit und auf die Mortalität nicht konstatieren.

Kraus[84] selbst nimmt eine Heilwirkung an auf Grund der Beobachtung von 119 Krankheitsfällen, die von Ketscher & Kernig mit seinem Serum behandelt wurden. Es handelte sich ausnahmslos um schwere Fälle. Von den 70 subkutan behandelten Kranken starben

ca. 58 Proz., von den 35 intravenös behandelten Kranken bei Kernig 51,3 Proz., bei Ketscher von 12 Fällen 50 Proz. (gegenüber einer Gesamtsterblichkeit der schweren unbehandelten Fälle von 69,4 Proz. und 50 Proz.). In Rücksicht darauf, daß nur sehr schwere Fälle ausgewählt waren und das Serum erst sehr spät zur Anwendung kam, glaubt Kraus aus diesen Ziffern eine günstige Wirkung folgern zu können. Er empfiehlt, möglichst frühzeitig große Mengen des Serums, am besten intravenös (60 ccm mit 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung) zu injizieren.

Das Schurupoffsche Choleraserum wurde von Berdnikoff[6] in 49 Fällen angewandt in Mengen von 40—50 ccm, die, mit dem 2—3-fachen Volumen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, mehrmals intravenös einverleibt wurden. Nur bei einer Gruppe von 10 Krankheitsfällen zeigte sich eine deutliche Wirkung (Mortalität 36 Proz. gegen 70 Proz.), während bei den übrigen, mit anderen Serumproben behandelten Kranken keinerlei Erfolg ersichtlich war. Günstiger lauten die Ergebnisse Stühlerns[151]. Dieser Autor konnte eine, wenn auch geringe, so doch deutliche Wirkung des Schurupoff-schen Serums auch bei schweren Fällen konstatieren und erhielt noch wesentlich bessere Resultate, als er später[152] größere Dosen anwandte. Im algiden Stadium soll eine wiederholte intravenöse Injektion des Serums zusammen mit reichlicher Kochsalzlösung vorgenommen werden. Die Menge der letzteren und des Serums wie auch die Zeitdauer zwischen den einzelnen Injektionen sollen nach dem Charakter jedes einzelnen Falles variiert werden. Zur Beeinflussung des typhoiden Stadiums sind die intravenösen Injektionen mit subkutanen zu kombinieren. Eine Ueberempfindlichkeit hat Stühlern bei dieser Behandlung niemals nachgewiesen, selbst nicht in 2 Fällen, wo die Wiederholung der Injektion nach 27 Tagen bzw. nach $3^1/_2$ Monaten vorgenommen wurde.

In einer anderen Arbeit berichtet derselbe Autor[153], daß die Mortalität der allein mit intravenösen Injektionen großer Mengen von Kochsalzlösung behandelten Fälle 42,5 Proz., bei nur subkutaner Einverleibung sogar 54,9 Proz. betrug, während von 187 Fällen, bei denen außer intravenösen Kochsalzinfusionen das Schurupoffsche Serum intravenös und subkutan gegeben wurde, nur 56 = 29,9 Proz. tödlich endeten.

Nach den klinischen Erscheinungen waren diese 187 Fälle folgendermaßen zu trennen: 149 Kranke hatten einen sehr schweren Choleraanfall mit exquisitem Stadium algidum; von ihnen starben 56 = 37,5 Proz. 25 Fälle imponierten als mittelschwere Cholera, jedoch mit deutlich ausgesprochenem Stadium algidum; sie wurden alle geheilt. Bei 13 Kranken, die ebenfalls sämtlich genasen, lag ein deutlich ausgesprochener Choleraanfall, jedoch ohne die Symptome des Stadium algidum vor. Die maximale Menge des Serums, die innerhalb 12 Stunden intravenös injiziert wurde, betrug 600 ccm; im Laufe von 36 Stunden bekamen die am schwersten Erkrankten intravenös bis zu 800 ccm Serum. Falls im weiteren Krankheitsverlauf die Cholera durch urämisches Koma kompliziert wurde, so wurde die subkutane Applikation des Serums (60 ccm pro die) im Laufe von 5—7 Tagen fortgesetzt. An Kochsalzlösung wurden bei den schwersten Fällen bis zu 18 l intravenös infundiert.

Was die Blutveränderungen betrifft, die bei den mit dem Schurupoffschen Serum Behandelten eintreten, so beobachtete Kopp[76] eine baldige Erhöhung des Agglutinationstiters (bis auf 1:100), die etwa am 10. Tage nach der Injektion wieder verschwand. Da das Serum Schurupoff an sich einen hohen Agglutinationstiter (1:10000) hat und bei Kranken, die ohne Serumbehandlung blieben, erst vom 10. Tage ab eine meist geringe Erhöhung der Agglutinine eintritt, so faßt Kopp diese Steigerung der Agglutinationskraft nach der Seruminjektion als eine passive auf. Iwaschenzow[57] sah nach der Serumanwendung eine kurzdauernde Erhöhung des opsonischen Index eintreten, die bei den nur mit Kochsalzinfusionen Behandelten ausblieb. Tuschinsky[157] konnte mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion im Schurupoffschen Serum spezifische Antikörper in großen Mengen nachweisen, fand solche aber im Blut der Cholerakranken kurz nach der Seruminjektion nicht mehr.

Mit dem von Carrière & Tomarkin unter Kolles Leitung hergestellten Serum hat Stühlern[153] 7 Fälle behandelt, und zwar 3 sehr schwere, 2 schwere und 2 mittelschwere. Nur einer der sehr schwer Erkrankten starb. Die gesamte Serummenge für den einzelnen Fall schwankte zwischen 80—120 ccm; neben dem Serum wurden auch hier große Mengen Kochsalzlösung intravenös injiziert. Die mit diesem Serum erzielten Resultate waren sehr befriedigend und würden sich wohl, wie Stühlern angibt, noch wesentlich verbessern lassen, wenn größere Serumdosen gewählt werden. Nebenwirkungen des Serums oder Erscheinungen der Serumkrankheit wurden in keinem Falle beobachtet.

Aus den mitgeteilten Berichten ist ersichtlich, daß die Aussichten einer spezifischen Serumtherapie, wenn diese mit der intravenösen Infusion großer Mengen körperwarmer Kochsalzlösung kombiniert und möglichst frühzeitig eingeleitet wird, auch bei ausgesprochenen Cholerafällen keineswegs ungünstig sind. Es steht zu hoffen, daß bei weiterer Vervollkommnung der Immunisierungsmethoden die Erfolge sich noch verbessern werden.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß auch mit dem Blutserum von Rekonvaleszenten therapeutische Versuche angestellt worden sind. Freymuth[28] injizierte 3 Cholerakranken 20—50 ccm Blutserum, das Genesenden entnommen war. Einer der Behandelten, der sehr schwer erkrankt war, starb trotz wiederholter Einspritzungen, die beiden anderen besserten sich angeblich nach der ersten Injektion und genasen. Bedeutung ist diesen Versuchen, die nebenbei von keiner Seite später bestätigt wurden, nicht beizumessen.

Literatur.

1. Aaser, Ueber die Schutzimpfung des Menschen gegen Cholera asiatica. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 34.
1a. — Ueber Vaccination gegen Cholera, Norsk Magazin for Laegevidenskaben, **1910**, Nr. 1.
1b. Albanus, Chanutina, Krewer, Zeidler & Kernig, Ueber die Behandlung der Cholera mit dem antitoxischen Serum von R. Kraus. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 41; Russky Wratsch, **1909**, Nr. 36.
2. Amako, Ueber die Schwankungen der opsonischen, agglutinierenden und bakteriolytischen Kraft des Serums im Verlaufe der Cholera und über die Entstehung des Choleratyphoids. Centralbl. f. Bakt., Bd. 48.

3. Baerthlein, Ueber das hämolytische Verhalten von Cholera- und El Tor-Stämmen. Arb. aus d. Kais. Gesundh.-Amt, Bd. 36, **1911**.

3a. Bail, Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität. Arch. f. Hyg., Bd. 52, **1905**.

4. Ballner & Reibmayr, Arch. f. Hyg., Bd. 64.

5. Barrenscheen, Ueber die Agglutination des Choleravibrio. Centralbl. f. Bakt., Bd. 50.

5a. Barykin, Ueber die Dauer der Immunität bei gegen Cholera geimpften Personen. Charkowsky med. Journ., Bd. 9, **1910**.

6. Berdnikoff, Sur le traitement du choléra asiatique par le sérum. Arch. des sc. biolog. St. Petersbourg, T. 14, Fasc. 5, **1909**.

7. Bertarelli, Ueber aktive Immunisierung des Menschen gegen Cholera. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 33.

8. de Besche & Kon, Differenzierung von Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen mittels der Komplementbindung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 62, **1909**.

8a. Blell, Experimentelles über Immunisierung mit Choleranukleoproteid. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, **1905**.

9. Bonhoff, Untersuchungen über intraperitoneale Cholerainfektion und Choleraimmunität. Arch. f. Hyg., Bd. 22.

10. — Untersuchungen über Giftbildung verschiedener Vibrionen in Hühnereiern. Ebd.

11. Bordet, Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. Ann. Pasteur, **1895**.

12. — Sur le mode d'action des sérums préventifs. Ebd., **1896**.

13. Brau & Denier, Recherches sur la toxine et l'antitoxine cholériques. Ann. de l'Inst. Pasteur, **1906**, Nr. 7; Compt. rend. d. l'Acad. des sc., **1906**, Nr. 12.

14. Brieger, Kitasato & Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12.

15. Brieger & Wassermann, Ueber künstliche Schutzimpfung von Tieren gegen Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschr., **1892**.

16. Buchner, Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. Münch. med. Wochenschr., **1894**.

17. Calmette, Contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques. Ann. Pasteur, **1895**.

18. Cantani, Die Giftigkeit der Cholerabacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1896**.

19. Carrière & Tomarkin, Experimentelle Studien zur Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, **1909**.

20. Dunbar, Zum Stande der bakteriologischen Choleradiagnose unter besonderer Berücksichtigung der Pfeifferschen spezifischen Cholerareaktion. Deutsche med. Wochenschr., **1895**.

21. Durham, On a special action of the serum of highly immunised animals. Journ. of path. and bact., **1896**.

22. Fedoroff, Zur Therapie der Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13 u. 15.

23. Ferran, Bericht an die Akademie zu Barcelona, 16. Juli **1884**.

24. — Sur l'action pathogène et prophylactique du bacillus-virgule, **1885**.

25. — Sur la prophylaxie du choléra au moyen d'injections hypodermiques de cultures pures du bacille-virgule. Compt. rend. de l'acad. d. scienc., **1885**

26. Fraenkel, C., Bemerkungen zur Cholerafrage. Hyg. Rundsch., **1894**.

27. Fraenkel & Sobernheim, Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Ebd.

28. Freymuth, Drei Cholerafälle, behandelt mit menschl. Heilserum. Deutsche med. Wochenschr., **1893**.

29. Friedberger & Luerssen, Zur bakteriologischen Choleradiagnose. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.

29a. Friedberger & Moreschi, Vergleichende Untersuchungen über die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera und Typhus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**.

30. Friedberger, Die Methoden der Schutzimpfung gegen Cholera. Handb. der Technik u. Methodik der Immunitätsf., Bd. 1, Jena, G. Fischer, **1908**.

31. Galeotti, Ueber den heutigen Stand der Frage über die Immunität und die Bakteriotherapie gegen die asiatische Cholera. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. path. Anat., Bd. 6, S. 472.
32. Gamaleïa, Vaccination préventive du choléra asiatique. Sem. méd., 1888, p. 334.
33. — Du choléra chez les chiens. Ebd., 1892.
34. — Sur la vaccination cholérique. Compt. r. de la soc. de biol., 1889.
35. Gibier & van Ermengem, Recherches expérimentales sur le choléra. Compt r. d. l'acad. des scienc., T. 101.
36. Grixoni, Il criterio di Pfeiffer nella diagnosi batteriologica del colera. La Rif. med., 1895.
37. Gruber, Theorien der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera usw. Münch. med. Wochenschr., 1896.
38. — Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus, sowie über die bakteriolog. Diagnose der Cholera und des Typhus. Wiener klin. Wochenschr., 1896, Nr. 11 u. 12.
39. — Prioritätsanspruch bezüglich der Wirkungsweise der Immunsera gegen Cholera und Typhus und ihrer diagnostischen Verwertung. Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 15.
40. Gruber & Durham, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbacillus. Münch. med. Wochenschr., 1896, Nr. 13.
41. Haan, Arch. génér. de méd., 1897, p. 202.
42. Haffkine, Le choléra asiatique chez le lapin et chez le pigeon. Compt. r. de la soc. de biol., 1902, p. 671.
43. — Le choléra asiatique chez le cobaye. La sem. méd., 1892, p. 285 et 293.
44. — Inoculations de vaccins anticholériques à l'homme. Bull. méd., 1892.
45. — Vaccinations against cholera. Brit. med. journ., 1895.
46. — Ebd., 1899, Vol. 2, 11.
47. Hahn, M., Immunisierungs- und Heilversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr., 1897, 1344.
48. Haendel, Ueber den Zusammenhang von immunisierender Wirkung, Virulenz und Bindungsvermögen bei Cholerastämmen. Arb. aus d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, 1909.
49. Haendel & Woithe, Vergleichende Untersuchungen frisch isolierter Cholerastämme mit älteren Cholera- und El Tor-Kulturen. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. 34, 1910.
50. Heller, Versuche zur Schutzimpfung gegen Cholera mit Choleranukleoproteid. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39.
51. Hundögger, Bericht über die Behandlung Cholerakranker mit dem Serum von Prof. Kraus im Juni und Juli 1909. Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 52.
52. Hueppe, Ueber Giftbildung durch Bakterien und über giftige Bakterien. Berl. klin. Wochenschr., 1892.
53. — Nachweis des Choleragiftes beim Menschen. Ebd., 1894.
54. Ilkewitsch, zit. nach Galeottis Sammelreferat. Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., Bd. 6.
55. Issaeff, Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16.
56. Issaeff & Kolle, Experimentelle Untersuchungen mit Choleravibrionen an Kaninchen. Ebd., Bd. 18.
57. Iwaschenzow, Ueber den opsonischen Index bei Cholera. Russky Wratsch, 1909, Nr. 1.
58. Jawein, Observations sur les cobayes immunisés par les vaccins anticholériques vivants. Ann. Past., 1892, p. 708.
59. Jegunoff, Ueber den Einfluß der intravenösen Injektion des antitoxischen Anticholeraserums auf den Verlauf der Choleraerkrankung. Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 24; Russky Wratsch, 1909, Nr. 11.
60. Kanthack & Wesbrook, On immunity against cholera. Brit. med. journ., 1893, Vol. 2, 572.
61. Karlinski, Die Vibrioneninfektion per os bei jungen Tieren. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896.
62. Kerner, Die Schutzimpfungen gegen Cholera im Sinne der opsonischen Immunitätstheorie. Russky Wratsch, 1909, Nr. 6 u. 7.
63. Ketscher, De l'immunité contre le choléra conférée par le lait. Compt. rend. de la soc. de biol., 1892.

64. Klebs, Zur Pathologie und Therapie der Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschr., 1892.
65. Klein, Die Anticholera-Vaccination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, Nr. 13.
66. — Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der intracellulären Bakteriengifte. Ebd., Bd. 15, S. 598.
67. Klemperer, Untersuchung über Schutzimpfung des Menschen gegen asiatische Cholera. Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 39.
68. — Weitere Untersuchungen über Schutzimpfung des Menschen gegen asiatische Cholera. Ebd., Nr. 50.
69. — Untersuchungen über Infektion und Immunität bei der asiatischen Cholera. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 25, 1894.
70. Kolle, Zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Cholera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 97, 1896.
71. — Die aktive Immunisierung des Menschen gegen Cholera nach Haffkines Verfahren in Indien. Ebd., S. 217.
72. — Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., Bd. 11, S. 357.
73. — Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 1.
74. — Zur Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 47.
75. Kolle, Gotschlich, Hetsch, Lentz & Otto, Untersuchungen über die bakteriologische Choleradiognostik und Spezifizität des Kochschen Choleravibrio. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, S. 1.
76. Kopp, Ueber die agglutinierende Eigenschaft des Serums von mit Schurupowschem Serum behandelten und nicht behandelten Cholerakranken. Russky Wratsch, 1909, Nr. 6.
77. Kraus, Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten von Cholera usw. Wien. klin. Wochenschr., 1897.
78. — Ueber Gifte des Choleravibrio und verwandter Vibrionen. Ebd., 1906, Nr. 22.
79. — Ueber Toxine und Antitoxine des Choleravibrio. Ebd., 1907, Nr. 42.
80. — Ueber die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Ebd., 1908, Nr. 26 und Centralbl. f. Bakt., Referate, Beiheft zu Bd. 42, 1908.
81. — Toxine des Choleravibrio und anderer Vibrionen. Handb. der Technik u. Methodik der Immunitätsf., Bd. 1, 1908, Jena, G. Fischer.
82. — Antitoxine gegen Toxine des Choleravibrio und anderer Vibrionen. Ebd., Bd. 2, 1909.
83. — Ueber Toxine und Antitoxine des Choleravibrio. Experimentelle Grundlage einer antitoxischen Choleratherapie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 1908.
84. — Ueber den derzeitigen Stand der ätiologischen Diagnose und der antitoxischen Therapie der Cholera asiatica. Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 2.
85. Lazarus, Ueber antitoxische Wirksamkeit des Blutserums Choleraheilter. Berl. klin. Wochenschr., 1892.
86. — Ein Fall von Cholera asiatica durch Laboratoriumsinfektion. Ebd., 1893.
87. Levaditi & Mutermilch, Vaccination des animaux par des extraits alcooliques de cultures cholériques. Compt. rend. de la soc. de biol., T. 65, 1908.
88. Libermann, Ueber Choleraschutzimpfungen in Jarizin während der Epidemie im Jahre 1908. Russky Wratsch, 1909, Nr. 10.
89. Macfadyen, Ueber ein Anticholeraserum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, 1907.
90. Markl, Beitrag zur Kenntnis und Differenzierung choleraähnlicher Vibrionen. Ebd., Bd. 42.
91. Mayer, Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen aus Bakterien. Deutsche med. Wochenschr., 1904.
92. Meinicke, Ueber den Wert der Hämolysinbildung der Vibrionen für die praktische Choleradiagnose. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 23.
93. Meinicke, Jaffé & Flemming, Ueber die Bindungsverhältnisse der Choleravibrionen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 52, 1908.
94. Mesnil, Sur le mécanisme de l'immunité contre la septicémie vibrionienne. Ann. Past., 1896, p. 369.

95. Metschnikoff, Recherches sur le choléra et les vibrions. 1. mémoire. Ann. Pasteur, 1893, Nr. 5.
96. — Dasselbe. 2. mémoire. Ebd., Nr. 7.
97. — Dasselbe. 4. mémoires. Ebd., 1894.
98. — Etudes sur l'immunité. 6. mémoires. Ebd., 1895.
99. Metschnikoff, Roux & Taurelli-Salimbeni, Toxine et antitoxine cholérique. Ebd., 1896.
100. Mühlens & v. Raven, Zur Frage der Hämolysin- und Toxinbildung des Choleravibrio. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 55, 1906.
101. Murata, Ueber die Schutzimpfung gegen Cholera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, Nr. 5.
102. Neufeld & Haendel, Beitrag zur Beurteilung der El Tor-Vibrionen. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. 26, 1907.
103. Neufeld & Hüne, Untersuchungen über bakterizide Immunität und Phagocytose. Ebd., Bd. 25, 1907.
104. Nicati & Rietsch, Recherches sur le choléra. Expériences d'inoculation. Rev. de méd., 1885.
105. Pawlowsky & Buchstab, Zur Immunitätsfrage und Blutserumtherapie gegen Cholerainfektion. Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 22.
106. — — Weitere Experimente über die Immunisation und Therapie der Cholera vermittelst Blutserums und seiner Bestandteile. Ebd., Nr. 31.
106a. Pergola, Sulle modificazione della crasi sanguigna dell'asino nell immunizzazione anticolerica. Revista d'Igiene, 1907.
107. Pfeiffer, R., Untersuchungen über das Choleragift. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11.
108. — Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch-bakterizide Prozesse. Ebd., Bd. 18.
109. — Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica mittelst der Immunisierung. Ebd., Bd. 19, S. 75.
110. — Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Ebd., Bd. 20.
111. — Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr., 1896.
112. — Kritische Bemerkungen zu Grubers Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Ebd., 1896.
113. — Studien zur Choleraätiologie. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16, 1894.
114. Pfeiffer & Friedberger, Ueber Antikörper gegen die bakteriolytischen Immunkörper der Cholera. Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 1.
115. Pfeiffer & Issaeff, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, S. 355.
116. — — Ueber die Spezifizität der Choleraimmunisierung. Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 13.
117. Pfeiffer & Kolle, Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittels Serums der gegen Typhus immunisierten Tiere. Ebd., 1896.
118. — — Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und Reagenzglase. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, S. 129, 1896.
119. Pfeiffer & Marx, Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 27, S. 272, 1898.
120. — — Ueber Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 31.
121. Pfeiffer & Proskauer, Beiträge zur Kenntnis der spezifisch wirksamen Körper im Blutserum von choleraimmunen Tieren. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 191, 1896.
122. Pfeiffer & Vagedes, Beitrag zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der spezifischen Choleraantikörper. Ebd., S. 385.
123. Pfeiffer & Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14, S. 46, 1893.
124. Popoff, zit. n. Galeottis Sammelreferat. Centralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat., Bd. 6.
125. Powell, Further results of Haffkines anticholera inoculations. Journ. of trop. med., Vol. 2, Nr. 17.
126. — Annual report of the Sanitary Commissioner with the Government of India, 1899.
127. Ransom, Choleragift und Choleraantitoxin. Deutsche med. Wochenschr., 1895.

127a. Raskin, Gibt es ein antiendotoxisches Choleraserum? Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, 1909.
127b. Rondoni, Ricerche sull'immunità anticholerica con speziale riguardo all'-immunizzazione mediante il nucleoproteide colerico secondo Lustig-Galeotti. Lo speriment., T. 64, 1911.
128. Rumpel, Studien über den Choleravibrio. Berl. klin. Wochenschr., 1895.
129. Sabolotny, Infektions- und Immunisierungsversuche am Ziesel gegen den Choleravibrio. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 1894.
130. Salimbeni, Nouvelles recherches sur la toxine et l'antitoxine cholérique. Ann. de l'Inst. Past., T. 22, 1908.
131. — Le choléra à St. Petersbourg; quelques essais de sérothérapie anticholérique. Ebd., T. 24, 1910.
132. Sanarelli, Les vibrions des eaux et l'étiologie du choléra. Ebd., 1903.
133. — Les vibrions intestinaux et la pathogénie du choléra. Ebd., 1895.
134. Sawtschenko & Sabolotny, Versuch einer Immunisation des Menschen gegen Cholera. Centralbl. f. allg. Path., Bd. 4, Nr. 16.
135. Schirnow, Ueber die Wirkung mancher Lebensbedingungen auf die Lebensfähigkeit und Agglutination des Choleravibrio. Russky Wratsch, 1909, Nr. 8.
136. Schmitz, Untersuchungen über das nach der Lustigschen Methode bereitete Choleravaccin. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 32.
137. Schoffer, Versuche über die Empfänglichkeit junger Kaninchen für die Infektion mit Choleravibrionen. Arb. aus d. Kais. Gesundh.-Amt, 1895.
138. Schumacher, Die Differentialdiagnose von Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen durch Blutagar. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 57, 1906.
139. Schurupoff, Zur Frage der Gewinnung eines Heilserums gegen die Cholera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49.
140. — Zur Frage des Choleraendotoxins und -antiendotoxins. Russky Wratsch, 1909, Nr. 18—19.
141. Schütze, Ueber weitere Anwendungen der Methode der Komplementfixation. Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 26.
142. — Zur Frage der Differenzierung echter Cholera- und choleraähnlicher Vibrionen mittels der Opsonine. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 6.
143. Serkowsky, Aktive Immunisierung gegen die Cholera. St. Petersbg. med. Wochenschr., 1906, Nr. 13—15.
144. Sobernheim, Experimentelle Untersuchungen über Choleragift und Choleraschutz. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14.
145. — Zur intraperitonealen Cholerainfektion der Meerschweinchen. Hyg. Rundschau, 1893.
146. — Beobachtungen über das Auftreten spezifischer Schutzstoffe im Blute von Cholerarekonvaleszenten. Ebd., 1895.
147. — Untersuchungen über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20.
148. — Zur Frage der spezifischen Serumreaktion. Hyg. Rundsch., 1896.
149. — Die Immunisierung gegen den Vibrio der Cholera asiatica. Ebd., 1897, S. 161.
150. Strong, Journ. of exp. med., Vol. 8, 1905.
151. Stühlern, Zur Behandlung der Cholerakranken mit Schurupoffs Heilserum. Russky Wratsch, 1909, Nr. 1.
152. — Weitere Beobachtungen über die Heilwirkung des Schurupoffschen Choleraheilserums. Ebd., Nr. 17—18.
153. — Die Cholera indica in St. Petersburg 1908/09. Med. Klinik, 1909, Nr. 38—39.
154. Svenson, Agglutinine und Bakteriolysine im Blute von Cholerakranken. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 64, 1909, und Russky Wratsch, 1909, Nr. 30.
154a. Tallquist, Untersuchungen über aktive und passive Immunisierung mit Vibriolysin. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 58, 1907.
155. Tamamcheff, Experiences sur les vaccins de Haffkine. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, p. 713.
156. Tsuzuki, Bericht über die Forschungen während der Choleraepidemie in Nordchina im Jahre 1902. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 8, 1904.
157. Tuschinsky, Ueber die Komplementbindungsreaktion bei asiatischer Cholera. Russky Wratsch, 1909, Nr. 1.
158. Vincenzi, Ueber Cholera. Vorl. Mitt. Deutsche med. Wochenschr., 1892. 327, 1892.
159. — Ricerche sperimentali sul colera. Arch. per le scienze med., Vol. 16.

160. Voges, Ueber die intraperitoneale Cholerainfektion der Meerschweinchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17.
161. — Weitere Mitteilungen über die intraperitoneale Infektion der Meerschweinchen mit Cholerabakterien. Ebd.
162. — Die Choleraimmunität. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 325.
163. Wassermann, Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14.
164. Weil, Versuche über die Wirkung der Leukocyten bei intraperitonealer Cholerainfektion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43.
165. Wesbrook, Beitrag zur Immunisierungsfrage. Hyg. Rundsch., 1894.
166. Wiener, Die Vibrioneninfektion per os bei jungen Katzen. Centralbl. f. Bakt., 1896.
167. Zabolotny, Ein Ueberblick über die Entwickelung der Choleraepidemie in Rußland im Jahre 1907/08. Arch. biol. Nauk., Bd. 14, Nr. 5.
168. Zlatogoroff, Zur Frage der Diagnostik der Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 48.
169. Zaeslein, Sulla vaccinazione del colera. Riv. clin., 1890.

III.

Pest.

Von

A. Dieudonné und **R. Otto**

München Hannover

Mit 11 Tafeln und 18 Figuren im Text.

I. Geschichte der Pest.

Die Beulenpest läßt sich nach Sticker, der eine erschöpfende Darstellung ihrer Geschichte verfaßt hat, bis in die Zeit des Auszugs der Israeliten aus Aegypten verfolgen. Besonders die Schilderungen des ersten Buches Samuel lassen nach Sticker kaum einen Zweifel daran, daß es sich bei der „Pest der Philister" um wirkliche Beulenpest gehandelt hat, bei der das gleichzeitige Auftreten großer Mäuseherden beobachtet wurde. (Fünf goldene „Beulen" und fünf goldene „Mäuse" waren das Sühnegeschenk, welches mit der zurückerstatteten Bundeslade den Leviten zugesandt wurde.) Die erste genaue Krankheitsbeschreibung der Pest verdanken wir indessen dem Rufus von Ephesus, der zur Zeit des Trajan lebte. Während bei anderen, zum Teil späteren, als Pest bezeichneten Epidemien des Altertums häufig die Beschreibungen so ungenau sind, daß es bei vielen nicht gestattet sein kann, die Seuchen als „Pest" anzusprechen — so handelt es sich z. B. bei der bekannten „Pest des Thucydides" höchswahrscheinlich nicht um Beulenpest, sondern um Flecktyphus —, findet sich in den Kollektaneen des Oribasius eine den Schriften des erwähnten Rufus entnommene Notiz, die eine bestimmte Seuche ganz eindeutig als „pestilentes bubones maxime letales et acuti, qui maxime circa Libyam et Aegyptum et Syriam observantur" beschreibt.

Genauere Schilderungen und epidemiologische Beobachtungen stammen aus der großen Pestepidemie des 6. Jahrhunderts n. Chr., die sich während der Regierungszeit Justinians (527—565) im ganzen ost- und weströmischen Reiche und weit über dasselbe hinaus verbreitete. Die Seuche durchzog von Aegypten her das von politischen und sozialen Wirren zerrüttete Europa, wo sie zuerst im Jahre 542 in Konstantinopel auftrat und im Laufe der nächsten Jahrzehnte so verheerend fortschritt, daß noch vor Ende des 6. Jahrhunderts die Hälfte sämtlicher Bewohner des oströmischen Kaisertums der Krankheit oder der durch sie bedingten Not erlegen war. Die erste Verbreitung der Seuche erfolgte auch hier

schon immer längs der Küste. Mit der justinianischen Pest faßte die Seuche festen Fuß in Europa, das in den nächsten Jahrhunderten immer wieder von Epidemien heimgesucht wurde. Diese Pestilenzen nahmen im Mittelalter um so mehr an Umfang und Gefährlichkeit zu, je mehr die Bevölkerung sich in den durch Wall und Mauer eingeengten Städten mit ihren engen, schmutzigen Straßen und luft- und lichtlosen Häusern zusammendrängte (Beneke). Die furchtbarste und ausgedehnteste Pandemie ist die unter dem Namen „des schwarzen Todes" oder „des großen Sterbens" bekannt gewordene, welche in den Jahren 1347—1350 Europa verheerte. Der Ausgangspunkt der Seuche war das östliche Asien (China und Indien), von wo aus sie sich höchstwahrscheinlich auf mehreren Wegen über die vorderasiatischen Länder und von hier nach der Nordküste von Afrika und nach dem europäischen Kontinente verbreitete. Im Herbst 1347 wurde die Krankheit von der Krim aus durch Schiffe nach mehreren Hafenorten von Italien (namentlich Messina) und nach der Südküste von Frankreich (Marseille) verschleppt. Von da verbreitete sich die Seuche in den nächsten Jahren über den ganzen europäischen Kontinent und die meisten zu demselben gezählten Inseln. Ihre Verschleppung auf dem Landwege erfolgte übrigens ziemlich langsam; so brauchte die Pest, um von Straßburg bis Köln zu gelangen, ein halbes Jahr. Die Verluste waren sehr groß. Hecker berechnet die Gesamtzahl der Opfer in Europa auf den vierten Teil der damals lebenden Menschen, also auf 25 Millionen. Die Ursache dieser großen Verluste liegt in dem Charakter der Epidemie. Wie aus zahlreichen Berichten der damaligen Aerzte hervorgeht, trat die Seuche außer unter dem Bilde der Drüsenpest auch zum Teil in der Form der Lungenpest auf.

So unterscheidet Guy de Chauliac, der Leibarzt des Papstes Clemens VI., der die Pest in Avignon mitmachte und selbst schwer erkrankte, scharf die zwei Formen voneinander. „Pestis habuit duos modos. Primus fuit per duos menses cum febre continua et sputo sanguinis. Et isti moriebantur infra tres dies. Secundus fuit per residuum temporis cum febre etiam continua et apostematibus et anthracibus in exterioribus, potissime in subasellis et inguinibus. Et moriebantur infra quinque dies. Et fuit tantae contagiositatis, specialiter quae fuit cum sputo sanguinis, quod non solum morando, sed etiam inspiciendo unus recipiebat ab alio." (Haeser, Lehrbuch der Geschichte der Medizin, 3. Bearbeitung, Jena 1882.)

Auch im 15. und 16. Jahrhundert wurde Europa von einer Reihe von Seuchenzügen heimgesucht; es verging kaum ein Jahr, daß die Pest nicht in kleineren oder größeren Bezirken herrschte. Allmählich begannen sich dann die epidemiologischen Beobachtungen zu klären und es wurden darauf gestützt die ersten zweckmäßigen Maßnahmen zur Bekämpfung der Krankheit ergriffen, so die Verhütung einer Einschleppung auf dem Seewege (Quarantäne, in Venedig bereits im Jahre 1422) und auf dem Landwege (Absperrung), sowie allgemeine und individuelle hygienische Maßnahmen (Städtereinigung, persönliche Reinlichkeit, Regelung der Krankenpflege und des Begräbniswesens). Vom 17. Jahrhundert ab wurden die Epidemien weniger heftig, zum Teil deshalb, weil die Beteiligung der Lungen seltener wurde und fast nur noch Fälle von reiner Drüsenpest vorkamen, zum Teil vielleicht auch schon als Folge der immer energischer durchgeführten Bekämpfungsmaßregeln. In den letzten drei Dezennien des 17. Jahrhunderts macht sich ein allmähliches Zurück-

treten der Seuche von dem Boden Europas bemerklich und seit der Mitte des 18. Jahrhunderts blieb Westeuropa von derselben frei, während Ost- und Südeuropa (die Türkei, Rußland, Ungarn, Siebenbürgen, Italien, Griechenland) noch bis in das 19. Jahrhundert hinein von Zeit zu Zeit von Epidemien heimgesucht wurde, das letzte Mal im Jahre 1841. Seitdem war Europa von der Pest bis gegen Ende vorigen Jahrhunderts verschont, abgesehen von einer im Jahre 1878 ausgebrochenen kleinen Epidemie in Wetljanka im Kreise Astrachan, die aber bald durch entsprechende Maßnahmen unterdrückt wurde.

Erneute Neigung zu pandemischer Verbreitung zeigt die Pest seit Anfang der 90er Jahre. Nachdem sie 1893 von ihrer innerasiatischen Heimat aus zunächst Kanton und dann den Welthafen Hongkong erreicht hatte, von wo in den folgenden Jahren eine Reihe südchinesischer Häfen, sowie die Inseln Hainan und Macao, ferner Lappa verseucht wurden, kam sie 1896 nach Formosa und von dort später nach Japan. Im gleichen Jahre (1896) brach sie auch in Bombay aus, ohne daß ihre Herkunft sich mit Sicherheit hat ermitteln lassen. Von Bombay aus wurde sie bald über ganz Indien verschleppt, um dort seither endemisch zu herrschen und ungeheure Menschenopfer zu fordern. Nach amtlichen Berichten wurden gezählt:

1896	1 904	Todesfälle	1904	1 022 299	Todesfälle
1897	57 965	„	1905	950 863	„
1898	118 103	„	1906	332 181	„
1899	154 102	„	1907	1 180 473	„
1900	91 627	„	1908	149 420	„
1901	282 497	„	1909	165 580	„
1902	574 493	„	1910	462 000	„
1903	853 573	„			

Indien und Südchina sind zweifellos die Hauptquellen, von denen aus in den folgenden Jahren die Pest nach allen Weltteilen, zumeist auf dem Seewege, verschleppt wurde, wenngleich daneben einzelne, nicht mit diesen Seuchenherden in Zusammenhang zu bringende Pestausbrüche in der Nähe alter Heimatsgebiete der Pest, in Zentralafrika und im Innern Asiens, erfolgten.

In Asien wurde außer Südchina, Indien, Formosa, Japan auch Turkestan, Afghanistan, Persien, Hinterindien, Siam, Nordchina und die Philippinen befallen. In Djeddah zeigte sich die Pest seit 1897 mehrfach. Aden wurde 1905 von einer schweren Epidemie heimgesucht. Endemische Herde konnten in Assir, Mesopotamien (?) und in Zentralasien festgestellt werden.

In Afrika kamen in einzelnen ostafrikanischen Häfen schon 1900 Pestfälle vor, ebenso in Kapstadt. Außerdem wurde 1897 der Pestherd in Zentralafrika durch Koch und Zupitza aufgedeckt. In mehreren ägyptischen Orten erfolgten Pesterkrankungen in den verschiedenen Jahren, die insofern besonders Interesse beanspruchen, als das Fortschreiten der Pest in diesem Lande eine besondere Gefahr für Europa bedeuten muß.

Nach Australien kam die Pest gleichfalls im Jahre 1900. Mehrere Pestausbrüche folgten in den Hafenstädten von Queensland und Neusüdwales. Auch nach den Sandwich-Inseln wurde die Seuche verschleppt.

In Südamerika ist die Pest schon 1890 aufgetreten, in welchem Jahre zuerst Erkrankungen in Paraguay und Brasilien beobachtet wurden. Später folgten solche auch in Peru, Chile und in anderen Staaten, dann in Mittel- und Nordamerika (Panama, Mexiko, Kalifornien).

Auch in Europa wurde die Pest seit 1896 mehrfach eingeschleppt. In einer Reihe von Hafenstädten ermittelte man Pestschiffe, auf denen Rattenpest

oder auch vereinzelte Pesterkrankungen unter den Menschen vorgekommen waren (London, Triest, Hamburg, Glasgow, Marseille, Neapel, Hull, Shields, Bristol, Bremen, Manchester, Leith, Edinburg). Vereinzelte Pesterkrankungen kamen in Konstantinopel (1900) und Batum (1901) vor. Zu größerer epidemischer Ausbreitung kam die Pest in Europa aber nicht. Abgesehen von kleinen Pestepidemien in Ost-Rußland ereigneten sich einzelne lokale Epidemien in folgenden Hafenorten: 1899 Oporto (329 Fälle), 1901 Odessa (49) und Neapel (17), 1902 Marseille (12).

Es ist jedenfalls bemerkenswert, daß es der Pest bisher nicht gelang, in Europa festen Fuß zu fassen. Aber auch in den anderen Weltteilen blieb die Seuche bisher meist noch auf gewisse Hafenstädte beschränkt; allerdings scheint sie an einzelnen Orten (z. B. in Aegypten), wo sie zu bestimmten Jahreszeiten regelmäßig aufflammt, im Begriff zu sein, sich fester einzunisten.

Ein weiterer wichtiger Pestherd ist neuerdings die Mandschurei geworden. Die dort im Winter 1910/11 aufgetretene Pestepidemie mußte deshalb als besonders gefährlich angesehen werden, weil es sich um Lungenpest handelte und weil nach Eröffnung der sibirischen Bahn diese Gegenden auch dem Weltverkehr erschlossen sind. Man hat demgemäß mit Recht nicht allein dem heute in allen Welthäfen verbreiteten Schiffsverkehr, sondern auch den großen Eisenbahnstraßen nach Sibirien besondere Beobachtung geschenkt, um die Einschleppung der Pest nach dem Abendlande zu verhüten. Wenn dies bisher gelang, so verdanken wir dies nicht zum geringsten den sicheren Grundlagen der modernen Seuchenbekämpfung.

II. Der Pestbacillus.

1. Entdeckung und Spezifizität.

Bei der Epidemie in Hongkong 1893/94 wurde von Kitasato und von Yersin gleichzeitig und unabhängig voneinander der Erreger der Pest entdeckt. Die ersten pathologisch-anatomischen Studien stellte bei dieser Epidemie Aoyama an. Ausgedehnte Untersuchungen, besonders auch epidemiologischer Natur, wurden von Wilm in Hongkong 1896 ausgeführt. Beim Ausbruch der Epidemie in Bombay 1896/97 machten die in Indien ansässigen englischen Aerzte Hankin, Haffkine, Childe, Snow, Lowson, Simond u. a. eingehende Studien über die Seuche, außerdem wurden von verschiedensten Staaten wissenschaftliche Kommissionen zum Studium der Krankheit dorthin entsandt, so von Egypten: Bitter, Rogers, von Oesterreich: Müller, Albrecht, Ghon, Poech, von Deutschland: R. Koch, Gaffky, R. Pfeiffer, Sticker, Dieudonné, von Frankreich: Yersin, von Rußland: Wyssokowitz, Zabolotny, von Italien: Lustig, Galeotti. Durch die Untersuchungen dieser Forscher wurde die Bakteriologie, Klinik, pathologische Anatomie und Epidemiologie der Pest erforscht und festgelegt. Bei der Verbreitung der Seuche in den letzten Jahren nach den verschiedensten Teilen der Welt gab sich dann reichlich Gelegenheit, diese Kenntnisse zu erweitern und zu ergänzen, so insbesondere bei den Epidemien in Formosa (Ogata, Yamagiwa), in Oporto (Kossel, Frosch, Vagedes, Calmette u. a.), in Alexandrien (Gotschlich), in Kobe und Osaka (Kitasato, Takaki, Shiga und Moriya). Endlich verdanken wir insbesondere den Ausbau der bakteriologischen

Diagnose, sowie die Vervollkommnung der Serumtherapie zahlreichen Untersuchungen in den heimischen Laboratorien durch eine Reihe von Forschern wie Roux, Metschnikoff, Weichselbaum, Nuttall, Abel, Kolle, Kossel, Nocht, Martini, Overbeck u. v. a. Von ganz besonderer Bedeutung in epidemiologischer Hinsicht sind aber die Arbeiten der Indischen Pestkommission (Lamb, Liston, Petrie, Rowland, Turner, Bannerman u. a.) geworden, die durch die Untersuchungen von Thompson, Millard, Tidswell, Burnett, Pound u. a. in Australien, von Mc Coy, Blue u. a. in Kalifornien, von de Vasconcellos in Rio de Janeiro, Verjbitzki in St. Petersburg und durch die bereits genannten japanischen Forscher weitere wertvolle Ergänzungen gefunden haben.

Der Erreger der Pest ist der in die Gruppe der Bakterien der hämorrhagischen Septikämie, der Pasteurellagruppe nach Lignières, gehörige Pestbacillus. Die Spezifizität dieses Bacillus ist mit Sicherheit erwiesen; man hat ihn bei allen Epidemien der letzten Jahre in allen Teilen der Welt konstant festgestellt, ferner fand man ihn nur beim pestkranken Menschen, niemals bei Gesunden (Herzog & Hare) oder bei an anderen Krankheiten Leidenden. Beim Tier hat man mit den auch durch viele Generationen fortgezüchteten Reinkulturen die gleichen Erscheinungen und Veränderungen erzeugen können, wie beim Menschen. Traurige Beweise für seine Spezifizität lieferten die an verschiedenen Orten (Wien, Berlin, Kronstadt u. a.) vorgekommenen Pestfälle, die von Laboratoriumsinfektionen ausgingen, sowie die im Anschluß an ein unglückliches Versehen bei Cholera-Schutzimpfungen in Manila beobachteten Pesterkrankungen. Endlich spricht noch das Auftreten von spezifischen Schutzstoffen im Blute von Menschen und Tieren, die die Pest überstanden haben, oder die mit Pestbacillen behandelt waren und der durch die spezifische Impfung hervorgerufene Schutz gegen die natürliche Infektion für die Spezifizität des Pestbacillus.

Erwähnt sei hier schon, daß in den ersten Arbeiten von Kitasato und Yersin gewisse Differenzen bei der Beschreibung der Morphologie und Biologie des Bacillus sich fanden, insbesondere in bezug auf die Form, die Eigenbewegung, das Wachstum in Milch und Bouillon sowie die Färbung nach Gram. Ogata & Yamagiwa haben besonders auf diese Unterschiede hingewiesen und die von den beiden Entdeckern isolierten Bakterienarten nicht für identisch erklärt. Doch läßt sich aus der vergleichenden Untersuchung von Kulturstämmen des von Kitasato und des von Yersin isolierten Bacillus kein Unterschied erkennen. Ohne Zweifel haben beide Forscher denselben Bacillus, der ja in der Pestleiche geradezu in enormen Mengen vorkommt und gar nicht übersehen werden kann, vor sich gehabt.

2. Morphologie.

Der Pestbacillus erscheint in Ausstrichpräparaten, die von frischen Leichenteilen an Pest verendeter Menschen oder Tiere angefertigt sind, in der Regel als ein kurzes, plumpes, an den beiden Enden gleichmäßig abgerundetes, an den beiden Seitenflächen leicht gebauchtes Stäbchen, das bei der Färbung sich an den beiden Polen stärker färbt als in der Mitte (Polfärbung). (Fig. 1.) Meist finden sich die Bacillen einzeln oder als Diplokokken eng aneinander gereiht als Ausdruck der eben vollendeten Teilung. Längere Ketten oder Fäden sind bei Präparaten aus dem Organismus selten. Die Größe ist eine wechselnde; im Durchschnitt beträgt nach zahlreichen

Messungen von Albrecht & Ghon die Länge 1,5 bis 1,75 μ und oft etwas mehr, die Breite 0,5 bis 0,7 μ.

Neben dieser typischen ovalen Form, die für die Diagnose in erster Linie in Betracht kommt, findet man eine Reihe anderer Formen, wie überhaupt der Pestbacillus sich durch seine große Variabilität auszeichnet. Insbesondere ist der Längendurchmesser sehr wechselnd und wir finden daher bald kurzovale Formen (Kokkentypus), bald lange Stäbchen (Stäbchentypus). Alle diese Formen sieht man in den verschiedensten Organen bei den Pestleichen, und zwar noch nach dem Tode des Organismus zunehmend, sowie in den Se- und Exkreten der Pestkranken, also in dem Ausstrich aus Bubonen, aus Blut, Milz, Sputum usw.

Für die Stellung der mikroskopischen Diagnose in Ausstrichen ist es von Bedeutung, daß außer den genannten Typen der Pestbacillen noch zahlreiche Abweichungen vorkommen, namentlich sieht

Fig. 1. Ausstrich aus Bubonensaft. Methylenblaufärbung. Vergr. 1000 : 1.

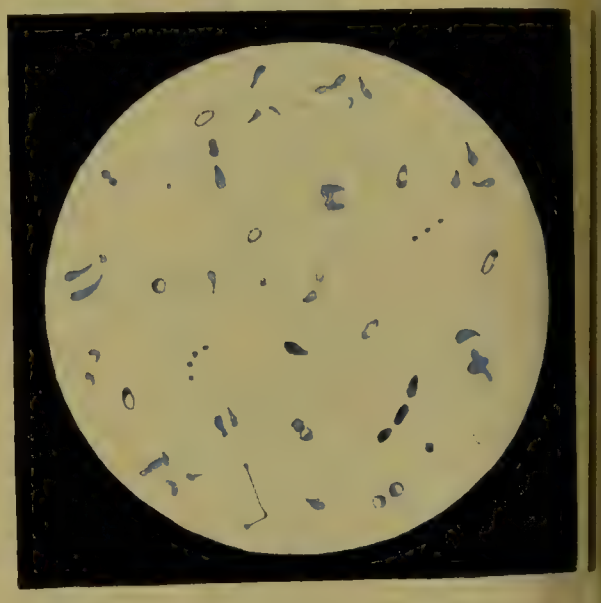


Fig. 2. Involutionsformen aus einer 4 Tage alten Agarkultur. Methylenblaufärbung. Vergr. 1000 : 1.

man blasse, unregelmäßig begrenzte, bauchig aufgetriebene, bläschen- oder scheibenförmige, gequollene, oft hefezellenähnliche Gebilde, die den Farbstoff nur schwach, meist nur in der Randzone, aufnehmen (Fig. 2). Oft findet man alle Uebergänge von den normalen Pestbacillen zu diesen Bläschen. Wir haben diese Gebilde mit Albrecht & Ghon als Degenerations- bzw. Involutionsformen aufzufassen, die jedoch ihre Infektionsfähigkeit keineswegs verloren haben. Besonders häufig sieht man diese Formen in frischen Leichen, noch mehr aber in solchen, die bei höherer Außentemperatur (z. B. in Bombay bei 30° C) gelegen haben, die also schon in beginnender Zersetzung waren (Deutsche Kommission). Sata konnte den am 4. Tage beginnenden und am deutlichsten in der Milz zu beobachtenden Uebergang der normalen Pestbakterien zu diesen Degenerationsformen in

Tierleichen verfolgen. Außer in der Leiche sind aber diese polymorphen Gebilde nach Albrecht & Ghon auch im lebenden Organismus zu finden, und zwar um so zahlreicher, je älter der Pestprozeß ist, bei akuten Fällen am schönsten im primären Bubo; sie können aber auch in allen andern Organen nachweisbar sein. Diese Neigung der Pestbacillen, Involutionsformen zu bilden, ist differentialdiagnostisch von Bedeutung und man muß sie kennen, um bei der mikroskopischen Diagnose nicht in Irrtümer zu verfallen.

Auch in Präparaten aus Reinkulturen (von festen Nährböden) kann man alle die erwähnten Formen antreffen. Neben den typischen Kurzstäbchen treten mehr oder weniger häufig Scheinfäden auf, an denen eine Gliederung nicht sichtbar ist und welche häufig plumper erscheinen als die kurzen Formen (Fig. 3). Ueberhaupt trifft man in Reinkulturen die typische Form weniger häufig als im Organismus. Gerade bei der Züchtung auf den verschiedenen Nährmedien fällt die charakteristische Variabilität der Pestbacillen besonders bei älteren Kulturen am meisten auf; es zeigen sich oft unter geringfügigen Einflüssen und Bedingungen, die sich der Beobachtung entziehen können, ganz ausgesprochene morphologische Differenzen. Die Zusammensetzung des Nährbodens, die äußere Temperatur u. a. spielt hierbei eine große Rolle; insbesondere bilden die Pestbacillen bei ihnen nicht zusagenden Nährböden, wie Kochsalzagar, leicht Involutionsformen.

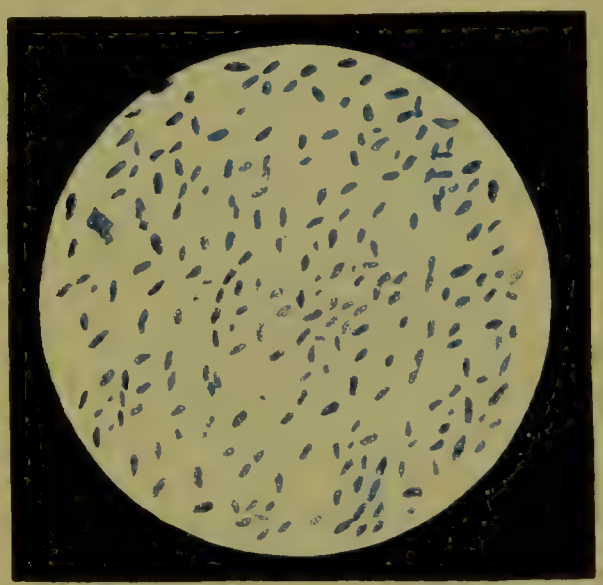


Fig. 3. Ausstrich einer 24-stündigen Agarkultur. Methylenblaufärbung. Vergr. 1000 : 1.

Zuweilen kann man keulenartige Anschwellungen, ähnlich wie bei den Diphtheriebacillen, und Verzweigungen, namentlich bei Züchtung aus dem Tierkörper, beobachten (Albrecht & Ghon, Kolle).

Otto*) fand unter 45 verschiedenen Kulturen, die von Pestfällen in den verschiedenen Erdteilen isoliert waren, bei 4 vorwiegend atypische Formen, und zwar zweimal kokkenähnliche (Stamm Hongkong und Djeddah) und zweimal pseudodiphtherieähnliche Stäbchenformen (Kultur China und Maassen), wobei jedoch zu bemerken ist, daß es sich in allen 4 Fällen um alte, fast avirulente Kulturen handelte. Alle übrigen virulenten Kulturen zeigten indessen ziemlich homologe Bilder; auch die Stäbchenformen verloren sich in Organausstrichen bei den nach Einverleibung massiger Dosen eingegangenen Tieren. Hier näherten sich die Formen wieder denen bei virulenter Pest. Man kann also wohl unter Umständen aus der Färbung auf die Herkunft und Virulenz einer Kultur schließen.

*) Publikation dieser 1903 im Kolleschen Laboratorium (Königl. Inst. f. Infektionskrankh. in Berlin) ausgeführten Untersuchungen ist seinerzeit aus äußeren Gründen unterblieben.

Die große Variabilität des Pestbacillus, die unter Umständen diagnostische Bedeutung hat, zeigte sich auch bei den Untersuchungen von Cacace, welcher bei Zusatz von Kaliumchromat (0,01 bis 0,05) zu Bouillonkulturen Fadenbildung, die oft Streptothrix-Bildungen glichen, bei Alkoholzusatz Ketten von kurzen Elementen, die bald ohne färbbare Substanz auftraten, bald abwechselnd helle und dunkle Streifen zeigten und bei Karbolsäurezusatz kokkenähnliche Formen beobachtete.

Färbung. Der Pestbacillus färbt sich leicht mit allen Anilinfarben, besonders ist Methylenblau zu empfehlen. Gotschlich erhielt schöne Bilder mit nur ganz momentaner Einwirkung der unverdünnten Ziehl-Neelsenschen Karbolfuchsinlösung und sofortigem nachherigen Abspülen mit reichlich Wasser. Oft (zumal bei Blut- und Organsaftausstrichen) ist es zweckmäßig, das Präparat vor der Färbung etwa $^1/_2$ Minute lang mit $^1/_2$-proz. Essigsäure zu behandeln (Gaffkys Verfahren), dann abspülen, trocknen und färben. Man erhält auf diese Weise sehr klare Präparate, welche die charakteristische bipolare Färbung deutlich zeigen. Nicht selten ist allerdings auch das ganze Stäbchen gleichmäßig gefärbt, oder es zieht sich von den Polen noch ein Streifen färbbare Substanz an der Längsseite hin. Gotschlich beobachtete auch Polfärbung an den Längsseiten, die Vakuole lag dann ganz an der einen Längsseite und die färbbare Substanz ganz an der anderen.

Zur deutlichen und konstanten Darstellung der Polfärbung bedarf es gewisser Kunstgriffe, auf die Sobernheim, sowie Kossel & Overbeck hingewiesen haben. Fixiert man nämlich die Deckglasausstrichpräparate in der sonst üblichen Weise durch dreimaliges Hindurchziehen durch die Flamme, so lassen oft die Pestbacillen die Polfärbung gar nicht oder nur andeutungsweise erkennen. Besser verfährt man statt dessen in folgender Weise. Man tropft auf die Präparate, nachdem sie lufttrocken geworden, absoluten Alkohol und entfernt nach kurzer Zeit (etwa 1 Minute) denselben durch rasches Verdunstenlassen wieder, indem man das mit Alkohol befeuchtete Deckgläschen in die Nähe der Flamme hält. Man kann auch den Alkohol abgießen und den nicht abfließenden Rest kurz abbrennen. Die Deckgläschen werden dann in gewöhnlicher Weise mit verdünnter wäßriger oder alkalischer Methylenblaulösung oder mit verdünnter Karbolfuchsinlösung 2—3 Minuten lang gefärbt oder nach Kossel mit Boraxmethylenblau (Lösung von 2 Proz. Methylenblau in 5 Proz. Borax enthaltendem Wasser) $^1/_2$ Minute lang. Sind die Präparate überfärbt, so ist eine Differenzierung mit Alkohol oder ganz verdünnter Essigsäure notwendig.

Sehr schöne Bilder erhält man bei Benutzung der von Kossel angegebenen Modifikation der Romanowskyschen Färbung. Konzentrierte wäßrige Methylenblaulösung (Methylenblau medizinale Höchst) wird mit der zehnfachen Menge destillierten Wassers verdünnt und auf jeden Kubikzentimeter der konzentrierten Stammlösung 3 Tropfen einer 5-proz. wäßrigen Lösung von kristallisierter Soda hinzugefügt. Nun wird unter Umschütteln 1-proz. wäßrige Lösung von Eosin B. A. Extra Höchst tropfenweise zugesetzt, auf jeden Kubikzentimeter der Stammlösung des Methylenblau kommen etwa 0,5 bis 1,0 ccm der Eosinlösung. Im Gegensatz zu der für die Chromatinfärbung nach Romanowsky erforderlichen Farbmischung muß für den vorliegenden Zweck das Auftreten eines Niederschlages vermieden werden. In dieser Farblösung, welche jedesmal frisch zu bereiten ist, werden die mit Alkohol fixierten Präparate 8 Minuten lang kalt gefärbt, dann kräftig mit Wasser abgespült, ganz kurz in äußerst verdünnter Essigsäure (1 Oese auf eine Petrischale mit Wasser) eingetaucht, sofort abgespült und getrocknet. In Oel untersucht zeigt sich die Polfärbung besonders schön. Auch die von May-Grünwald angegebene Eosin-Methylenblaulösung in Methylalkohol

gibt sehr gute Resultate. Das Präparat braucht dabei nicht fixiert zu werden, sondern wird lufttrocken auf 2—5 Minuten in die Lösung gestellt und mit neutralem (nicht saurem) destillierten Wasser abgespült.

Die Färbung in Schnitten hat gewisse Schwierigkeiten. Die Fixierung der Organstücke erfolgt am besten in Alkohol oder Sublimatalkohol. Zur Färbung eignet sich vor allem alkalische Methylenblaulösung, doch heben sich die Bacillen dabei oft wenig vom Gewebe ab, da beim Entwässern der Farbstoff den Bacillen durch den Alkohol leicht entzogen wird. Albrecht & Ghon empfehlen besonders das polychrome Methylenblau nach Unna mit oder ohne nachfolgende Differenzierung in Glyzerinäthermischung. Kossel & Overbeck erhielten schöne Bilder bei Benutzung des erwähnten modifizierten Romanowskyschen Verfahrens. Die Schnitte bleiben in dem alkalischen Eosinmethylenblaugemisch etwa 2 Stunden liegen, werden dann nach kurzem Abspülen im Wasser in der sehr stark verdünnten Essigsäure differenziert, bis der Schnitt den rosa Eosinton zeigt, weiter mit Wasser ausgewaschen und nun schnell in 70-proz., dann in absolutem Alkohol entwässert, in Xylol aufgehellt und in Oel eingebettet. Die Pestbacillen heben sich als dunkelblauviolette Stäbchen sehr gut von dem rosa gefärbten Untergrund ab und zeigen zuweilen sogar schöne Polfärbung. Die Methode gibt sehr schöne Resultate.

Statt der zeitraubenden und empfindlichen Organschnitte kann man nach Sticker Organabdrücke herstellen. Durch leichtes Aufdrücken der Objektträger auf die Schnittfläche von Organen oder durch flüchtiges Aufsetzen von Organstücken auf den Objektträger gewonnen, stellen diese Abdrücke, geschickt angefertigt, ganz scharfe und histologisch wohlgeordnete Bilder wie die besten Schnitte dar. Sie können an der Leiche ohne Zeitaufwand von jedem Organ in jeder Anzahl hergestellt und sofort nach dem Trocknen oder später mit der May-Grünwaldschen Lösung gefärbt werden.

Bei der Gramschen Färbung werden die Pestbacillen entfärbt, und zwar sowohl in Präparaten aus Reinkulturen, wie in solchen aus menschlichen und tierischen Gewebssäften und in Gewebsschnitten. Alle neueren Untersuchungen von den verschiedensten Seiten haben dies übereinstimmend ergeben im Gegensatze zu der Angabe von Kitasato bei der ersten Beschreibung, daß die im Blut Pestseptikämischer enthaltenen Bacillen nach Gram nicht entfärbt werden.

Kapselbildung. Die Pestbacillen sind von einer schleimigen Hülle umgeben. Es ist nicht ganz leicht, sich von deren Existenz zu überzeugen, da in den gefärbten Trockenpräparaten in der Regel kaum eine Andeutung davon zu sehen ist, doch spricht dafür schon die schleimige fadenziehende Beschaffenheit der Pestkulturen auf Nähragar.

Sehr schön tritt die Kapsel hervor bei sehr vorsichtiger Trocknung und Fixierung in Präparaten, die aus dem Peritonealexsudat von Meerschweinchen und Mäusen gewonnen werden (Fig. 4). Löhlein beobachtete bei länger die Pestinfektion überlebenden Tieren in der Bauchhöhle im Gegensatz zu den injizierten kleinen, fast kugeligen Pestbacillen breitere stäbchenförmige Individuen („zweite Generation") mit leicht darstellbaren breiten „Kapseln". Auch in Präparaten aus Kulturen lassen sich, namentlich mit der Löffler-schen Geißelbeize, Kapseln nachweisen, wie Zettnow zuerst gezeigt hat. Oft sind sie auf demselben Nährboden ganz leicht, oft sehr

schwer nachzuweisen, ohne daß sich hierfür ein Grund ersehen läßt. Von großer Bedeutung ist auch hier die Fixierung der Präparate, die besser mit Alkohol als durch das gebräuchliche Durchziehen durch die Flamme erfolgt.

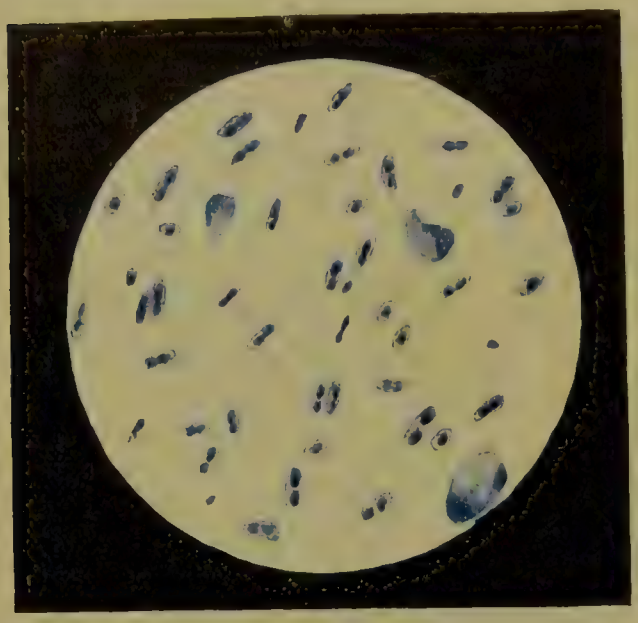


Fig. 4. Ausstrichpräparat aus dem Peritonealexsudat einer infizierten Ratte. Vergr. 1000 : 1.

Eigenbewegung und Geißeln. Kitasato gab bei der ersten Beschreibung des Pestbacillus an, daß derselbe eine, allerdings sehr träge Eigenbewegung zeigt, während Yersin diese vermißte. Auch andere Forscher, wie Kasansky, Gordon, Ibrahim Bei, Elliot wollen deutliche Eigenbewegungen gesehen haben. Im Gegensatz hierzu beobachtete die Deutsche Kommission, Albrecht & Ghon, Kossel & Overbeck u. a. niemals in Reinkulturen, selbst wenn die Bedingungen nach Möglichkeit variiert wurden, auch nur eine Spur von Eigenbewegung. Kossel & Overbeck prüften die Beweglichkeit der bei verschiedenen Temperaturgraden (37°, 30°, Zimmertemperatur, Eisschrank) gezüchteten Pestbacillen, veranlaßt durch Beobachtung von Mironesco, daß es Bakterien gibt (z. B. Pseudotuberkulosebacillen), welche je nach den Wärmegraden, bei denen die Kulturen gehalten werden, beweglich oder unbeweglich sind. Die Pestbacillen zeigten bei keiner der erwähnten Temperaturen echte Eigenbewegung, wohl aber auffallend starke Molekularbewegung. Diese besonders bei manchen Stämmen stark vorhandene Molekularbewegung dürfte bei den genannten Beobachtern den Eindruck von Eigenbewegung hervorgerufen haben. Geißelfäden konnten weder von der Deutschen Kommission noch von Albrecht & Ghon nachgewiesen werden, trotzdem die Methoden von Löffler, Bunge, van Ermengem und Pittfield angewendet wurden.

Sporen wurden weder von der Deutschen Kommission noch von Albrecht & Ghon nachgewiesen. Man sieht zwar manchmal in gefärbten Präparaten ungefärbte rundliche Gebilde, die an Sporen erinnern, die aber nur als vakuolenartige Lücken zu betrachten sind. So hat N. K. Schultz in 4 Jahre alten Pestkulturen, die noch lebensfähig waren, eigentümliche Körnchen beobachtet, die durch eine Zusammenziehung und Verdichtung des Protoplasmas entstehen und auf diese Weise den Pestbacillus lange vor dem Tode bewahren. Bei Ueberimpfung dieser Körnchen auf frische Nährböden wuchsen üppige Pestkulturen. Diese Körnchen sind aber sicher keine Sporen, da sie nicht einmal eine $1^3/_4$-stündige Erwärmung auf 50° ertrugen. Auf diese Weise ist wahrscheinlich auch die Angabe von Ibrahim zu erklären, der Sporenbildung bei 45° C am lebhaftesten,

bei niedriger Temperatur langsamer, bei Temperaturen über 50° C gar nicht beobachtete. Gegen eine Sporenbildung spricht das gesamte biologische Verhalten der Pestbacillen, insbesondere ihre geringe Widerstandsfähigkeit gegen Erwärmen auf 60° und gegen Desinfizientien.

Vay hat die von Eisenberg gefundenen farb-chemischen Reaktionen auch bei den Pestbakterien angewandt und gefunden, daß sich auch in ihnen kleinste „Körnchen" darstellen lassen (Kerne?).

3. Biologie.

a) Kultur.

Bei der Züchtung auf künstlichem Nährboden kommt vor allem das Temperaturoptimum, dann die Reaktion des Nährbodens und endlich der Grad der Feuchtigkeit in Betracht. Daneben spielt die Sauerstoffanwesenheit eine gewisse Rolle.

Was zunächst die Temperatur betrifft, so liegen beim Pestbacillus im Gegensatz zu anderen pathogenen Bakterien die Wachstumsgrenzen weit auseinander. Der Pestbacillus wächst am besten bei 25 bis 30° C. Temperaturen über 35° C. sind nicht so günstig, nach Lignières soll man sogar eine Temperatur von 37 bis 38° C vermeiden. Wie dieser Autor beobachtete, gingen aus Pestblut bei 18 bis 20° C. zahlreiche Kolonien auf, während die Kulturen bei 37° C. noch nach 4 Tagen steril geblieben waren. Stellte man diese bei 37° C. steril gebliebenen Gläser auf Temperaturen von 25° C. und darunter, so wuchsen nachträglich die Kolonien. Die untere Wachstumgrenze geht nach den Beobachtungen der Deutschen Kommission noch erheblich unter 20° C herab. Selbst im ungeheizten Zimmer bei einer Temperatur von 12—15° C trat auf Gelatine sehr ausgesprochenes, wenn auch verlangsamtes Wachstum ein. In einem Eisschrank, dessen Temperatur höchstens 4,5° C. betrug, entwickelten sich auf Gelatine im Verlaufe von 20 Tagen makroskopisch sichtbare Kolonien, die bei mikroskopischer Untersuchung aus ganz normalen Bacillenformen bestanden. Als obere Grenze für die Entwickelungsfähigkeit ist nach Albrecht & Ghon 43,5° C anzunehmen. Das Wachstum ist bei allen Temperaturen im allgemeinen langsam und dauert auf den verschiedenen Nährböden mindestens 1—2 Tage, bis die Kulturen auch unter den günstigsten Verhältnisse ihrer Entwickelungshöhe erreicht haben. Besonders ist dies der Fall bei der Anlage der ersten Kulturen aus dem Menschen- oder Tierkörper, die immer schlechter angehen.

Der Pestbacillus wächst gut auf den gebräuchlichen Nährböden. Für die Differentialdiagnose kommt vor allem Nähragar und Nährgelatine in Betracht.

Die Reaktion des Nährbodens ist am besten neutral oder ganz schwach alkalisch. Erhöhung der Alkaleszenz beeinträchtigt das Wachstum, bei Zusatz von 4 Proz. Normalnatronlauge und darüber erlischt es gänzlich (Albrecht & Ghon). Noch empfindlicher sind die Pestbacillen gegen Säuren.

Zusatz von Glyzerin zum Nährboden begünstigt die Entwickelung nicht, ein höherer Prozentsatz (5 Proz.) hemmt und beeinträchtigt sie sogar (Albrecht & Ghon). Auch der Zusatz von Traubenzucker

zum Nährboden bietet keinen wesentlichen Vorteil für die Entwickelung.

Der Feuchtigkeitsgehalt der festen Nährböden, auf denen die Kulturen eine charakteristische schleimige, fadenziehende Beschaffenheit zeigen, darf nicht zu gering sein, da in sehr trockenen Nährmedien der Pestbacillus leicht Involutionsformen bildet.

Nach den Untersuchungen der Deutschen Kommission sind die Pestbacillen streng aërob. Darauf weist schon das in flüssigen und festen Nährböden ausgesprochen oberflächliche Wachstum hin. Bei völligem Fehlen von Sauerstoff bleibt die Entwickelung der Pestbakterien aus, selbst bei reichlicher Einsaat. Abel, sowie Albrecht & Ghon erklären den Pestbacillus dagegen als fakultativen Anaërobier. Nach Abel wächst der Bacillus sowohl aërob als anaërob, bei Abschluß von Luft höchstens unwesentlich langsamer. Albrecht & Ghon fanden in Zuckeragarschüttelkulturen deutliches Wachstum in allen Schichten. Jedenfalls ist aber, wie man sich an Bouillonkulturen, insbesondere an den nach Haffkine hergestellten Butterbouillonkulturen überzeugen kann, das O-Bedürfnis der Pestbacillen sehr groß.

Nach Horiuchi (Autorreferat aus der Festschrift für Prof. Ogata) werden die Pestbacillen schleimig, wenn sie bei 37° C auf geeignetem Nährboden kultiviert werden, dagegen werden sie es unterhalb 25° nicht. Mit diesem Schleimigwerden sollen bestimmte Immunitätserscheinungen in intimem Zusammenhang stehen (siehe Kapitel VII), auch sollen Pestbacillen, die bei 25° C gewachsen sind und keinen Schleim gebildet haben, dies wieder beim späteren Wachstum im Tierkörper bezw. bei 37° C tun („temporäre nichtschleimige Pestbacillen"). Die schleimigen Pestbacillen sollen gute Komplementbindung zeigen, dagegen die nichtschleimigen nur schwache oder keine. (Näheres siehe Kapitel VII.) Nach McConkey unterscheidet sich der Pestbacillus speziell durch seine Schleimbildung von dem Bacillus pseudotubercul. rod. (siehe „pestähnliche Bakterien").

Nach Segawa wird die Klebrigkeit am Nährboden desto geringer, je mehr die Reaktion des Nährbodens sich der Alkalität nähert und je fester er ist. Die klebrige Eigenschaft der Pestbacillen auf sauren Nährböden hat einen großen Einfluß auf die Agglutination, indem das klebrige Sekret um die Bacillenleiber die Agglutination verhindert. Behandelt man eine Aufschwemmung klebriger Bacillen wiederholt mit alkalischer Kochsalzlösung, so werden sie von der klebrigen Hülle befreit und zeigen deutlichere Agglutination als vorher.

Agar. Neutrale oder leicht alkalische Reaktion ist für die Entwickelung am günstigsten. Kossel & Overbeck empfehlen hierzu eine von Maassen (Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt, Bd. 8) beschriebene Methode zur Alkalisierung des Agars.

Man fügt zum Nährboden soviel Natronlauge hinzu, daß blaues Lackmuspapier nicht mehr gerötet wird und setzt darauf kristallisierte Soda in bestimmten Mengen zu. Für Pestbacillen ist das Optimum der Alkalität erreicht, wenn über den Neutralpunkt gegen blaues Lackmuspapier (Lackmuspapier auf Postpapier der Fabrik von E. Dietrich, Helfenberg) 0,5 g kristallisierter Soda zum Nährboden hinzugefügt wird.

Der so bereitete Agar wird in dicker Schicht in Petrische Schalen ausgegossen und erstarren gelassen. Wird nun mit dem pesthaltigen Material geimpft und die Platte bei 30° C gehalten, so beginnt schon nach 18—24 Stunden die Entwickelung von kleinen zarten tautröpfchenähnlichen Kolonien, die im auffallenden Lichte „grauweiß", im durchfallenden Lichte „bläulich" erscheinen.

Die erste Entwickelung der Kolonien auf Agar (aus Tierkörper usw.) ist auch bei 30° verschieden lang, meist allerdings zeigen sie sich schon nach

24 Stunden oder sogar schon nach 16—18 Stunden. Ein Grund für diese Wachstumsdifferenzen läßt sich nicht feststellen. Nach Gotschlich kann man öfters eine Schnelldiagnose schon nach 12 Stunden machen, indem man unter Kontrolle eines schwachen Objektivs Ausstrichpräparate von denjenigen Stellen der Platte macht, auf denen makroskopisch noch keinerlei Entwickelung zu beobachten ist; oft findet man dann schon im gefärbten Präparat die charakteristischen Pestbacillen. In den Klatschpräparaten von jungen Kulturen sind die Formen der Bakterien nicht gleichartig, neben kurzen Stäbchen kommen längere Stäbchen, auch Fadenbildungen und Schlingenbildungen vor. Bei dem langsamen Wachstum der Pestbacillen darf man erst dann eine negative Diagnose aussprechen, wenn nach 48 bis 72 Stunden noch nichts gewachsen ist (siehe Kap. IV).

Bei schwacher Vergrößerung erkennt man nach 24 Stunden bei der Mehrzahl der Kolonien einen dunkleren, grobgranulierten Zentralteil, der von einer homogenen, zarten, ausgebuchteten Randzone umgeben ist, doch findet sich auch bei einzelnen Kulturen diese „Saumbildung“ nicht. Die Kolonien sind gewöhnlich scharf begrenzt und besitzen steil abfallende Ränder. Sie erscheinen mehr oder weniger gleichmäßig grob gekörnt und weisen schon jetzt die später näher erwähnten Größendifferenzen auf. Die Differenzen können auf derselben Platte so erheblich sein, daß man neben auffallend großen auch ganz kleine Kolonien finden kann (Zwerg- und Riesenkolonien). Nach 48 Stunden sind die Kulturen zu makroskopisch deutlich sichtbaren Kolonien herangewachsen, die jetzt im auffallenden Lichte „grau“, im durchfallenden „weißlichgrau“ erscheinen. Die Kolonien stellen jetzt mehr oder weniger durchsichtige, unregelmäßig gestaltete, in der Mitte gekörnte Auflagerungen dar mit prominentem, dunkel gefärbtem Zentrum und ziemlich breitem, zartem, gezacktem oder stark gebuchtetem Rande.

Auf trockenen Agarplatten lassen die Kolonien häufig die Bildung eines zarten, durchsichtigen Saumes um ein knopfartiges, dunkelgefärbtes Zentrum erkennen (Kolle). Derartige zarte Kolonien von der beschriebenen Form bildet keine für die Pestdiagnose in Betracht kommende andere Bakterienart, besonders wenn man die langsame Entwickelung berücksichtigt. Nur der Influenzabacillus kann, worauf Albrecht & Ghon hingewiesen haben, gelegentlich als Abweichung von seinem Typus ähnliche Kolonien zeigen. Bei mikroskopischer Untersuchung sind aber die Influenzakolonien im zentralen Teil nicht so grob gekörnt und der periphere Saum im allgemeinen weniger grob gebuchtet. Doch wird es nicht schwer fallen, schon bei Berücksichtigung der Temperaturen, bei denen die Platten gehalten werden, und des Nährbodens, sicher aber durch ein Deckglaspräparat Influenzabacillen auszuschließen.

Auffallend starke Randbildung sah Otto (siehe Abbildungen Tafel VI) bei den abgeschwächten Kulturen, besonders bei der Kultur Maassen.

In der Mehrzahl der Fälle wachsen auf den Agarplatten die „typischen“ Kolonien; allerdings kommen manchmal auch von diesem Typus abweichende Kolonien vor mit glatten Rändern oder mit ganz grober Körnung. Gotschlich beobachtete z. B. derartige atypische Kolonien bei zwei Fällen von wochenlangem Fortbestehen der Pestbacillen im Sputum von Rekonvaleszenten; auf neuen Nährsubstraten ließen sich diese Kolonien trotz mehrfacher Uebertragungsversuche nicht fortzüchten.

Wie schon Yersin gezeigt hat, bilden die Pestbacillen in Kulturen, namentlich in den ersten Kulturen, leicht die oben erwähnten zwei Arten von Kolonien, große und kleine, die in ihrer Größe recht erhebliche Unterschiede zeigen. Die ersteren können eine Größe von mehreren Millimetern erreichen und erscheinen weißgrau, granuliert.

Isoliert man eine Art, so entwickeln sich aus jeder bei der Aussaat auf Agarplatten wieder beide Arten von Kolonien (Frosch). Bei längerer Weiterzüchtung auf Agar geht jedoch diese Eigenschaft meist verloren. Ein Unterschied in der Virulenz der in den kleinen und der in den großen Kolonien enthaltenen Pestbacillen besteht nicht. Ebensowenig konnte Abel einen Unterschied zwischen den Abkömmlingen der großen und kleinen Kolonien in ihrer Resistenz gegen Karbolsäure feststellen.

E. Gotschlich beobachtete bei Pestkulturen, die aus sehr chronischen Infektionen gewonnen waren (einmal bei der Katze, das zweite Mal aus einem vereiterten menschlichen Bubo) merkwürdige Mutationen; es gelang in beiden Fällen eine stabile Abart herauszuzüchten, die sich vor allem durch ein schnelles Wachstum auf der Agarplatte und durch Bildung ganz runder saftiger Kolonien ohne den charakteristischen gezähnelten Rand so sehr von echten Pestbacillen unterschied, daß man ohne Kenntnis der Herkunft der Kolonien überhaupt nie auf den Gedanken verfallen wäre, sie als Pestbacillen anzusprechen. Dazu kam das sehr wesentlich modifizierte Verhalten bei der Agglutination. Drei dieser atypischen Kulturen fielen nach etwa zweimonatlicher Aufbewahrung im Eisschranke ganz plötzlich auf den alten Typus zurück und ergaben bei der erneuten Verimpfung auf Agar wieder virulente Pestbacillen. Diese wieder entstandene virulente Kultur zeigte bei der ersten Ueberimpfung nur noch eine leichte Abnormität (glattrandige Kolonien), aber auch dieses letzte abweichende Verhalten verschwand bei der nächsten Uebertragung. Es war also durch Mutation eine vollkommen atypische Abart des Pestbacillus entstanden, die dann wieder auf den normalen Typus zurückfiel. Gotschlich glaubt, daß der längere latente Aufenthalt im Organismus für das Entstehen solcher sprunghafter Mutationen der Krankheitserreger eine wesentliche Rolle spielt.

Die tiefliegenden Kolonien haben nichts Charakteristisches.

Bei Strichkulturen auf Agar entwickelt sich bei 30° C nach 36—48 Stunden entlang des Impfstrichs ein zarter, grauweißer Rasen, der beim Berühren mit dem Platindrahte eine zähe, schleimige Beschaffenheit verrät. Die Kultur haftet nicht sehr stark an dem Substrat. Bei dem Versuch, sie abzuheben, zieht sich die Pestbacillensubstanz in mehr oder weniger lange Fäden aus. Die im Kondenswasser gewachsenen Bacillen zeigen meist eine schöne Polfärbung.

Fig. 5. Involutionsformen auf 3-proz. Kochsalzagar 3 Tage bei 30°. Karbolfuchsin. Vergr. 1200 : 1.

Stichkulturen in Agar zeigen einen langsam von der Oberfläche in den Stichkanal sich ausbreitenden Rasen. Bei älteren Kulturen entstehen entlang des Stichkanales öfters büschelförmige Ausstrahlungen.

Von größter diagnostischer Bedeutung ist das Verhalten der Pestbacillen auf Agar mit erhöhtem Kochsalzgehalt. Wie Hankin & Leumann entdeckten, findet man bei der Aussaat der Pestbacillen auf $2^1/_2$—$3^1/_2$-proz. Kochsalzagar nach 24—48 Stunden statt der normalen Stäbchen eigentümliche auf-

gequollene Formen, kugelige, spindelförmige und ovale Gebilde von wechselnder Größe, die oft Hefepilzen oder Protozoen gleichen (Fig. 5). Die Färbbarkeit dieser Involutions- oder Degenerationsformen ist verschieden, sie nehmen bald den Farbstoff intensiv an, bald erscheinen sie in schwachem, unregelmäßig verteiltem Farbenton. Auch auf sehr trockenem Agar findet man diese Formen (Haffkine), aber nicht so ausgesprochen. Am schönsten treten sie auf trockenen Nährböden mit 3—4 Proz. Kochsalz zutage. Allerdings ist das Wachstum des Pestbacillus auf diesen Nährböden oft ein sehr spärliches (Zlatogoroff).

Hankin hat den Kochsalzagar wegen dieses Verhaltens der Pestbacillen zu diagnostischen Zwecken zur raschen Identifizierung der Pestbacillen empfohlen. Der diagnostische Wert hängt aber natürlich in erster Linie davon ab, ob jene Formen ausschließlich bei den Pestbacillen vorkommen. Von verschiedenen Seiten (Skchivan, Matzuschita, Kossel & Overbeck, Rosenfeld, Zlatogoroff) wurden daher eine große Reihe von Bakterienarten, insbesondere solcher, die eine gewisse Aehnlichkeit mit den Pestbacillen haben, auf Kochsalzagar gezüchtet.

Nach Matzuschita bilden auch andere Bakterien auf Kochsalzagar ähnliche Involutionsformen wie der Pestbacillus; so treten große blasige Kugeln gelegentlich beim B. pyocyaneus, beim B. acidi lactici, B. phosphorescens, B. liquefaciens pathogenes, Vibrio cholerae und selbst beim B. anthracis auf, aber niemals lassen sich jene großen Kugeln auch nur annähernd in solchen Mengen beobachten, wie sie der Pestbacillus zeigt. Außerdem sind nach Matzuschita bei diesen anderen Bakterienarten fast durchweg höhere Kochsalzgehalte und längere Wachstumszeiten erforderlich, bevor jene großen blasigen Gebilde auftreten. Matzuschita hält daher die Degenerationsformen für sehr charakteristisch für Pestbacillen. Nach den Untersuchungen von Kossel & Overbeck, die verschiedene von Matzuschita nicht benutzte Bakterienarten prüften, waren die einzigen Bakterien, bei denen es zur ausgesprochenen Bildung von Involutionsformen kam, der Bac. lactis aërogenes und der Hofersche Bacillus der Krebspest. Der erstere wächst auf Agar von 3 Proz. NaCl-Gehalt zu langen, zuweilen gekrümmten oder in der Mitte spindelförmig aufgetriebenen Fäden aus; der Krebspesterreger bildet ganz bizarre Formen, rankenartige Bildungen, ferner riesige Spindeln, doch sind dieselben mit den Formen der Pestbacillen nicht zu verwechseln. Die übrigen untersuchten Mikroorganismen (Bac. pseudotuberculosis rodentium, Bacillus der von Schilling beschriebenen Rattenseuche, Mäusetyphusbacillen, Schweineseuchebacillus und B. coli) bildeten überhaupt keine deutlichen Involutionsformen.

Rosenfeld prüfte unter der Leitung von R. Pfeiffer eine Reihe von Bakterien, insbesondere solche, die bei Tierversuchen gelegentlich mit den Pestbacillen verwechselt werden können, wie B. typhi murium, B. suipestifer, B. mustelae suisepticus (Frettchenseuche), Danyszscher Rattenbacillus, B. cholerae gallinarum, B. pseudotuberculosis (Pfeiffer) und B. suisepticus. Bei den Bacillen des Mäusetyphus, der Frettchenseuche und dem Bac. suipestifer fanden sich keine mit den Pestbacillen vergleichbare Involutionsformen, auch bei den Hühnercholerabacillen waren die vereinzelt bei 3—$3^1/_2$ Proz. Kochsalzgehalt auftretenden großen Kugeln als aufgerollte Spiralen zu deuten, die sich von den aufgequollenen dicken Pestbacillen erheblich unterscheiden. Größere Aehnlichkeit zeigten die Degenerationsprodukte des Danysz-Bacillus, des Bac. suiseptic. und des Erregers der Pseudotuberkulose, doch zeigten sich auch hier Unterschiede. Zlatogoroff konnte die Bildung verschiedener Involutionsformen bei den Pestbacillen durch Kochsalzzusatz fördern, allein er fand diese Bildung nicht für jede Pestkultur charakteristisch und wenn auch durch die Züchtung auf Kochsalzagar nicht beschleunigt, so doch bei anderen Mikroben (z. B. dem Bacillus der Pseudotuberkulose der Nager) vorkommend.

Nach allem darf der Hankinsche Kochsalzagar trotzdem als ein wertvolles Hilfsmittel bei der Differentialdiagnose der Pestbacillen angesehen werden; insbesondere ist das schnellere Auftreten der Invo-

lutionsformen, oft in kurzer Zeit (24—48 Stunden), das bei anderen Bakterienarten fehlt, für Pestbacillen charakteristisch.

Gelatine. Dieser Nährboden eignet sich vor allem für die Untersuchung von Sekreten, in denen noch andere Bakterien vorhanden sind, wie Sputum, Faeces, Urin u. a. Nach Kossel & Overbeck ist bei der Gelatine derselbe Alkaleszenzgrad zu empfehlen wie bei Agar. Am besten wird das zu untersuchende Material auf der Oberfläche von fertig gegossenen und erstarrten Gelatineplatten mit der Platinöse oder noch besser mit Platinpinsel oder mit kleinen sterilisierten Wattebäuschen aufgetragen. Bei 22° C entwickeln sich die Bacillen in 2—3 Tagen zu makroskopisch sichtbaren, zuerst grau, dann gelb gefärbten Kolonien. Sie erscheinen alsdann als feine, halbdurchsichtige Pünktchen, die die Gelatine niemals verflüssigen. Das Zentrum der oberflächlichen Kolonien tritt deutlich über das übrige Niveau der Gelatineoberfläche hervor; es ist grob granuliert und von einem kleinen, zarten, glashellen, am Rande ausgezackten Saume umgeben. Der unregelmäßig, ähnlich wie bei Typhusbacillen vorgeschobene Rand und die mit dem Alter zunehmende Körnung ist ungemein charakteristisch. Die tiefliegenden Kolonien lassen sich nicht zur Diagnose verwerten.

Nach Otto bildeten die von ihm untersuchten Kulturen auf der Gelatineplatte stark wechselnde Randbildung, zum Teil weit aufgefaserte Ränder, zum Teil nur protuberanzenartige Auswüchse und Büschel. Manche Kulturen zeigten beide Formen, andere nur doppelt konturierte Kolonien. Auffallend schnelles Wachstum mit starker Randbildung zeigten auch hier die vier fast avirulenten Kulturen, besonders die Kultur Maassen V. Neben verschiedener Randbildung bestanden auch bezüglich der Form der Kolonien große Unterschiede. Bei einzelnen Kulturen fand sich durchweg ein stumpfkegelförmiges, prominentes Zentrum, das mehr oder weniger deutlich von dem Rande abgegrenzt war, bei anderen glichen die Kolonien mehr den flachen, uhrglasförmigen Kolonien, die meist auf Agar beobachtet wurden. Hinsichtlich der Farbe und Körnung zeigten die Kolonien weitere Differenzen (siehe Abbildungen Taf. V).

Die charakteristische Form der oberflächlichen Pestkolonien spiegelt, wie Kossel & Overbeck gezeigt haben, das Klatschpräparat in ausgezeichneter Weise wider (Fig. 6). Der Rand besteht zuweilen ganz, zuweilen nur an einer Seite, oft auch nur an einzelnen Stellen aus langen Fadenschlingen. Fast stets findet man einzelne Kolonien auf der Platte, die ganz aus solchen gewundenen Fäden zu bestehen scheinen und einem lockeren Drahtknäuel vergleichbar sind. Dieses Verhalten der Pestbacillen ist nach Kossel & Overbeck ein sehr brauchbares differentialdiagnostisches Merkmal, um so mehr, als eine Reihe von anderen daraufhin geprüften Bakterien auf einer Gelatine von gleicher Zusammensetzung niemals diese Form im Klatschpräparat gaben.

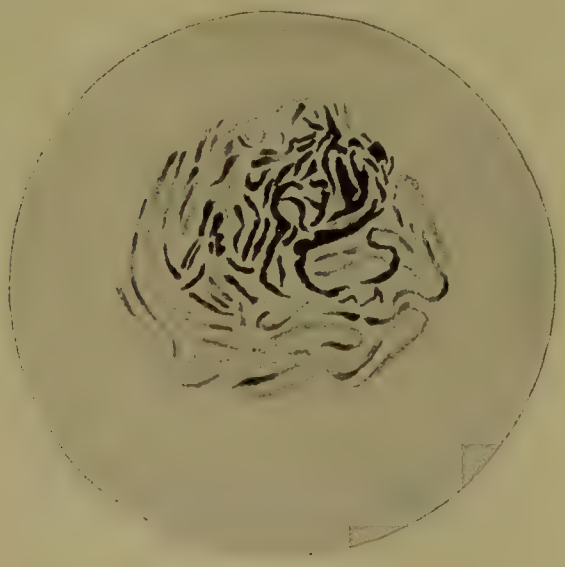


Fig. 6. Gelatinekultur. 48-stündiges Klatschpräparat (nach Kossel & Overbeck).

Bei steigendem Alkaligehalt der Gelatine scheint die Häufigkeit der Schlingenbildung abzunehmen, sie ist am schönsten ausgeprägt, wenn Material aus dem infizierten Tierkörper auf der Gelatineoberfläche ausgestrichen wird, ist aber auch bei Aussaat von Kulturmasse zu beobachten.

Man kann auf Gelatineplatten, ähnlich wie auf Agarplatten schon nach 24 Stunden durch Anlegung von Klatschpräparaten häufig sehr charakteristische Bilder erhalten (Klein, Kossel & Overbeck), wenn die Klatschpräparate sorgfältig an der Luft getrocknet, in der Flamme fixiert, gefärbt und nach dem Abspülen unter Vermeidung des Abtupfens durch Absaugen mit Fließpapier vom Waschwasser befreit sind. Während selbst die mikroskopische Betrachtung der Gelatineplatte mit schwachen Linsen zu dieser Zeit an den meisten Stellen Wachstum deutlich überhaupt noch nicht erkennen läßt, oder höchstens die Oberfläche des Nährbodens einen äußerst feinen reifähnlichen Beschlag aufweist, sind im Klatschpräparat oft feinste Kolonien schon in großer Zahl zu erkennen, die in landkartenartiger Zeichnung angeordnet sind.

Bei dem charakteristischen Verhalten der Pestkolonien auf Gelatine ist die Verwendung dieses Nährbodens dringend zu empfehlen. Man muß indessen bedenken, daß die Schlingenbildung in einzelnen Fällen ausbleiben kann, wie dies Kolle & Otto beobachtet haben. Trotzdem kann die Gelatine wertvoll sein bei Material, das neben Pestbacillen zahlreiche andere Keime enthält, da, wie wir später sehen werden, die Pestbacillen leicht von anderen Bakterien in der Entwickelung gehemmt und überwuchert werden. In der Praxis wird in diesen Fällen häufig allein durch den Tierversuch der Nachweis der Pestbacillen gelingen. Wenn aber jemand, um sicher zu gehen, namentlich bei der Diagnose der ersten Fälle sowohl Agar- wie Gelatineplatten anlegt, so ist ihm zu raten, die ersten zum Teil bei 30° C, die letzteren zusammen mit einigen Agarplatten bei 22° C und im Eisschrank zu halten.

In Gelatinestichkulturen bildet sich ein sehr langsam wachsender, zarter, weißer Faden, dessen Entwickelung in der ganzen Ausdehnung des Impfstichs ziemlich gleichmäßig vonstatten geht. Oft beobachtet man auch ähnlich wie auf Agar büschelförmige Ausläufer vom Impfstich ausstrahlen, namentlich wenn die Gelatine etwas weicher und die Kulturen etwas älter sind (Albrecht & Ghon). Auch in Gelatinestrichkulturen sieht man oft ziemlich lange büschelförmige Fortsätze vom oberflächlichen Rasen in den Nährboden ausstrahlen.

Bouillon. In Bouillon bilden die Pestbacillen bei 30° C in den ersten 24 Stunden auf dem Boden des Kulturkölbchens einen langsam an Quantität zunehmenden feinflockigen weißlichen Bodensatz, von dem aus oft entlang der Wand kleinste Flocken emporzukriechen scheinen. Gleichzeitig entwickelt sich, wenn jede Bewegung der Flüssigkeit vermieden wird, am oberen Rande der Bouillonschicht, dem Glase anhaftend, ein weißer Vegetationsring, der langsam über die freie Oberfläche der Bouillon als dünnes schwimmendes Häutchen sich auszudehnen beginnt. Sehr begünstigt wird dieses Oberflächenwachstum, wie zuerst Haffkine gefunden hat, durch indifferente korpuskuläre, auf der Bouillon schwimmende Substanzen, wie Butter, Oel, welche den Pestbacillen gewissermaßen als Stützpunkt dienen. Die Bacillen entwickeln sich dann in Form von an den Fetttröpfchen herabhängenden Stalaktiten, welchen die von der Bodenfläche emporwachsenden Ausläufer als Stalagmiten entgegen-

kommen (Fig 7). Dieselbe Erscheinung zeigen übrigens auch andere Bakterien, z. B. die Pseudotuberkelbacillen der Nager, sie ist also nicht spezifisch für Pestbacillen. Die kleinste Erschütterung läßt diese Stalaktiten zu Boden sinken; die Flocken zerteilen sich wolkenartig und es tritt leicht diffuse Trübung der vorher klar gebliebenen Bouillon ein. In ganz alten Kulturen beginnt die Trübung der Bouillon sich allmählich abzusetzen, so daß schließlich die Flüssigkeit wieder klar wird mit mäßigem krümeligen Bodensatz.

Nach Zlatogoroff wächst der Pestbacillus in Kalbsbouillon am üppigsten; es bilden sich dabei Flocken, die sich nicht selten in der ganzen Bouillon verbreiten, wodurch sie oft eine Trübung der Bouillon vortäuschen können. In Fischbouillon gedeiht der Pestmikrobe schlecht.

Fig. 7.

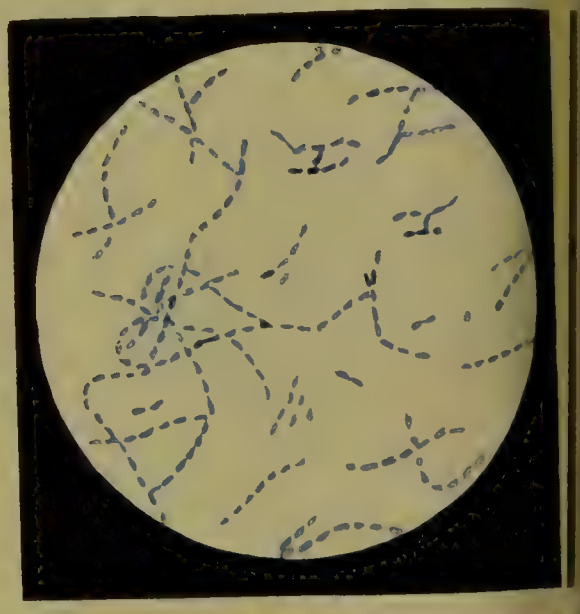


Fig. 8.

Fig. 7. Bouillonkultur nach Haffkine (Stalaktitenbildung).
Fig. 8. Bouillonkultur. 48 Stunden bei 30°. Methylenblau. Vergr. 1000:1.

Entgegen den Untersuchungen von Abel, Gladin und Macé, nach denen der Pestbacillus in gewöhnlicher Bouillon Säure bilden soll, steigert er nach den Angaben der Oesterreichischen Kommission die Alkaleszenz. Nach Untersuchungen von Bannermann produzieren die Pestbacillen tatsächlich Alkali; sobald die Alkalität ein gewisses Maximum von 1,5—2,5 Proz. Normalnatronlauge erreicht hat, hört das Wachstum auf, ohne daß die Bacillen absterben. Nach Neutralisierung des Nährbodens erfolgt neues Wachstum, bis das erwähnte Höchstmaß an Alkalität wieder erreicht ist. Bannermann empfiehlt daher zur Züchtung eine Bouillon mit geringem Säuregrad, um von vornherein ein kräftiges Wachstum zu erzielen.

Zusatz von Glyzerin oder Traubenzucker zu der Bouillon befördert das Wachstum der Pestbacillen nicht. Weder in gewöhnlicher Bouillon noch in Zuckerbouillon tritt Gasbildung ein, und zwar wurden von der Deutschen Kommission die 4 Zuckerarten: Dextrose,

Lävulose, Milchzucker und Mannit daraufhin geprüft. Aus Traubenzucker wird Linksmilchsäure gebildet (Gosio & Biginelli). Die Indische Kommission, welche neuerdings die Kultureigenschaften des Pestbacillus und ihm nahestehender Bakterien prüfte, fand folgende Resultate: der Pestbacillus bildet Säure in Glukose: +, Laktose: —, Dulcit: —, Lävulose: +, Mannit: +, Galaktose: +; er bildet in keinem der Nährböden Gas.

In den Bouillonkulturen zeigen die Pestbacillen, aber auch mehrere andere Bakterien aus der Pasteurella-Gruppe ganz eigentümliche Formen, es entwickeln sich lange Ketten bis zu 10 und 12 Elementen, die auf den ersten Blick eine überraschende Aehnlichkeit mit Streptokokken haben (Fig. 8). Bei genauer Betrachtung überzeugt man sich aber, daß die Glieder aus aneinandergereihten typischen Kurzstäbchen gebildet werden. Auffallend ist an dieser Kette, daß die Bacillen selten in mehreren in geraden Linien nebeneinander liegen, sondern daß sie vielfach in scharfem Winkel an den Trennungsstellen gegeneinander abgeknickt sind. Solche Ketten bilden die Pestbacillen überhaupt leicht in flüssigen Nährböden. Löffler beobachtete in Bouillon mit schwachem Karbolsäurezusatz sehr schöne Involutionsformen, ebenso in stark konzentrierter Bouillon.

Nach Beobachtungen Kodamas bildet der Pestbacillus auf geronnenem Hühnereiweiß stets schöne Verästelungen, die direkt spezifisch für ihn sein sollen.

Auf erstarrtem Blutserum gedeihen die Pestbacillen sehr gut, ebenso auf dem Löfflerschen Traubenzuckerserum, und zwar besonders üppig im Kondenswasser, wo sie auch Kettenformen bilden. Nach Kossel & Overbeck ist das Löfflersche Blutserum für die Fortzüchtung der Kulturen deshalb zu empfehlen, weil hier die Virulenz besser erhalten bleibt als auf Agar. Für diagnostische Zwecke kommt das Blutserum jedoch nur da in Betracht, wo eine starke Verunreinigung des zu untersuchenden Materials mit anderen Bakterien nicht zu erwarten ist, besonders also bei Aussaat von Blut und Drüsensaft Pestkranker.

In steriler Milch wachsen die Pestbacillen bei Bruttemperatur sehr langsam und spärlich ohne Gerinnung der Milch. In Petruschkyscher Lackmusmolke tritt sehr geringe Entwickelung ein. Die Flüssigkeit wird dabei gerötet, was auf eine, wenn auch geringe Säureproduktion hinweist. Peptonlösung ist kein so guter Nährboden wie Bouillon. Weder in Bouillon noch in Peptonlösung wird Schwefelwasserstoff oder Indol gebildet. Auf Kartoffeln wachsen die Pestbacillen bei 35° C langsam; es bildet sich nach 48 Stunden längs des Impfstriches eine dünne, meist feuchte, weißliche, sich von dem Nährsubstrat wenig abhebende Leiste. Nach einiger Zeit nimmt der Rasen einen dunkleren Strich ins Bräunlichgelbe an, der bei den alkalisch reagierenden Kartoffeln stärker ist als bei den sauren. Irgendwie charakteristisch ist das Wachstum nicht. Weit besser ist nach Lignières die Entwickelung bei 15—20°. Lignières beobachtete wiederholt bei 37° kein Wachstum auf Kartoffeln, bei 15 bis 20° dagegen deutliche Entwickelung zwischen dem 4. und 6. Tage in Form eines durchsichtigen Rasens. Macht man eine zweite Kultur, so ist die Entwickelung üppiger. Auf gekochten Bananen war bei den Versuchen der Deutschen Kommission Wachstum nicht zu bemerken, auf gekochtem Reis bei Temperaturen von 36—37° C

mäßiges Wachstum in Form eines grauen Rasens. In filtriertem Meerwasser nimmt der Pestbacillus die Form großer Kokken an (Würtz & Bourges).

b) Lebensdauer in und außerhalb des lebenden und toten Organismus.

Die Frage, ob der Pestbacillus gelegentlich bei völlig gesunden Individuen zu Epidemiezeiten vorkommt, und wie lange er sich im gesunden Organismus des Menschen und Tieres halten kann, ist noch wenig geklärt. Beim Menschen liegen keine sicheren Beobachtungen vor. Ohwada fand dagegen virulente Pestbacillen in den Stühlen von japanischen, pestunempfindlichen Fledermäusen nach Fütterung mit Pestkulturen, ohne daß die Tiere krank waren. Daß sich im Körper von Fischen und niederen Tieren (Insekten, Wanzen, Zecken) die Pestbacillen lange Zeit halten können, ist experimentell festgestellt (s. Kapitel V). Im Darm immunisierter Meerschweinchen — mit Ausnahme hochimmuner — halten sich nach Fornario die rektal eingeführten Pestbacillen längere Zeit lebensfähig und virulent. Nach Wilm & Simpson soll sich der Pestbacillus im Schwein wochenlang nach der Infektion halten. Im Kot eines mit Pest gefütterten Hundes fanden sich virulente Pestmikroben (Albrecht & Ghon), ebenso bei scheinbar gesunden Katzen.

Der pestkranke Mensch und die an Pest leidenden Tiere können den Pestbacillus lange mit sich herumtragen. Die bisher vorliegenden Beobachtungen sind allerdings in mancher Hinsicht noch ergänzungsbedürftig.

v. Vagedes stellte bei einem fiebernden Kranken noch nach 7 Wochen lebende Pestbacillen im Auswurf fest, ebenso in einem $2^1/_2$ Monate nach Beginn der Erkrankung eröffneten Beckenabszeß. Die Deutsche Kommission fand seltener, die Oesterreichische häufiger bei vereiterten Bubonen Pestbacillen, wenn auch nicht immer in großer Menge. Zinno konnte den Pestbacillus aus dem vereiterten Bubo eines Mannes züchten, der schon 4 Monate lang mit seinem Leiden herumging (Sticker).

Bei Tieren liegen bestimmte Beobachtungen vor, daß bei chroscher (spontaner und künstlicher) Rattenpest noch lange Zeit nach der Infektion virulente Pestbacillen im Tierkörper gefunden wurden (Oesterreichische Kommission, Hata, Kolle, Indische Kommission).

Strong, der die Zeitdauer, während deren avirulente Pestbacillen im Tierkörper nach subkutaner Injektion abgetötet wurden, an Affen feststellte, konnte kulturell durch Einschnitte in die Haut an der Injektionsstelle noch nach 6—8 Stunden Pestbacillen nachweisen. Von dieser Zeit ab begannen sie allmählich zu verschwinden. und die 24 Stunden nach der Injektion angelegte Kultur blieb steril.

Nach der Genesung sind der Mensch und die Tiere in der Regel bacillenfrei, wenigstens das Blut und die Absonderungen (Deutsche Kommission). Daß Ausnahmen vorkommen, wo der Pestbacillus an bestimmten Körperstellen weiter vegetiert, beweisen vereinzelte Beobachtungen der Deutschen Kommission, sowie von Gotschlich, Voges und Kitasato, die hier kurz wiedergegeben seien.

Eine an einer Pestpustel und Bubo leidende Schwangere wurde nach Abgang der Frucht am Ende der ersten Woche fieberfrei. Trotzdem erfolgte in der Mitte der zweiten Woche der Ausbruch einer Pestmeningitis, der die Kranke am 22. Tage erlag (Deutsche Kommission). Gotschlich beobachtete zwei Fälle von sekundärer und einen von primärer Pestpneumonie, die in Genesung übergingen. 20, 33 und 48 Tage nach der Entfieberung bzw. 6, 16 und 19 Tage, nachdem die Patienten das Bett verlassen hatten, konnten noch Pestbacillen in ihrem Auswurf nachgewiesen werden. Voges fand bei Rekonvaleszenten massenhaft Pestbacillen im Sputum, ebenso Metin, dieser jedoch nie über den 9. Tag hinaus. Kitasato (s. bei Sticker) will dagegen bei Rekonvaleszenten noch wochenlang Pestbacillen aus dem Blute gezüchtet haben.

Von besonderer Bedeutung für das Verständnis der Art der Pestverbreitung wie für die Bekämpfungsmaßnahmen ist aber die Frage, wie lange der Pesterreger außerhalb des Körpers und in Kadavern lebensfähig bleiben kann, und wie er sich gegen schädigende Einflüsse verhält.

In Reinkulturen, die vor Eintrocknung und Licht geschützt sind, halten sich die Pestbacillen monate-, sogar jahrelang. N. K. Schultz fand 4 Jahre alte, in Bouillon Marmorek gezüchtete Pestkulturen noch lebensfähig, Uriate Pestkulturen noch nach $4^1/_2$ Jahren überimpfbar und virulent. Gotschlich beobachtete in 7 und $8^1/_2$ Monate alten, lediglich unter Watteverschluß aufbewahrten Agarkulturen, die teilweise vertrocknet und verschimmelt waren, noch lebende Pestbacillen. Von Wichtigkeit für die Dauer der Lebensfähigkeit ist es, daß die Kulturen bei niedrigen Temperaturen (20° C) aufbewahrt werden. Konstant einwirkende höhere Temperaturen (37° C) vernichten im allgemeinen rasch ihre Lebensfähigkeit (Albrecht & Ghon). In Versuchen von Gladin blieben die Kulturen bei 37° C 2—3 Monate, bei Zimmertemperatur 260 Tage lebensfähig.

Der Pestbacillus wird, wie Bitter zuerst gezeigt hat, von anderen Bakterien, auch wenn diese in der Minderzahl sind, insbesondere bei der Züchtung bei 30—37° C überwuchert. Die Deutsche Kommission, sowie Albrecht & Ghon stellten eine Reihe von Versuchen über das Verhalten der Pestbacillen gegenüber anderen Bakterien an. Ein schädigender Einfluß, z. B. durch nachträgliche Beimpfung von Pestplatten mit Colibacillen, konnte dabei nicht festgestellt werden, dagegen wuchsen in Gemischen die Pestbacillen in geringer Zahl und kümmerlich.

In Buboneneiter konnten Albrecht & Ghon den Pestbacillus außerhalb des Organismus bei Fehlen anderer Bakterien 20 Tage lang nachweisen. So lange der Eiter, der bei einer Tagestemperatur von 30—36° C aufbewahrt war, keine Eintrocknung zeigte, blieb die Keimzahl der nachweisbaren Pestkolonien ziemlich konstant (etwa 10 Tage lang). Erst mit Beginn der Eitereindickung nahm ihre Zahl rasch ab und verschwand gänzlich, noch bevor der Eiter vollständig eingetrocknet war.

In einem von einer Pestpneumonie stammenden Sputum, welches massenhaft Pestbacillen, daneben aber auch noch andere Bakterien enthielt, wurden von der Deutschen Kommission nach 10 Tagen noch virulente Pestbacillen nachgewiesen, nach 16 Tagen nicht mehr. Dasselbe Resultate hatte Gotschlich. In sterilisierten und dann mit Pestbacillen versetzten Faeces waren nach 4 Tagen noch lebensfähige Keime nachzuweisen, nach 5 Tagen dagegen nicht mehr (Deutsche Kommission).

Nach Maassen ist an Getreide angetrockneter Pestrattenkot bei +22° C aufbewahrt 2 Tage lang, bei +8° C aufbewahrt 3 Tage infektionsfähig. In einem künstlich hergestellten Gemisch von Rattenkot, Getreide und Pestbacillen fand Otto 5 Tage lang (bei +22°) und 9 Tage lang (bei +5°) virulente Pestbacillen.

Auf manchen Nahrungsmitteln (Kartoffeln, Reis usw.) kann es unter Umständen zu einer Vermehrung der Pestbacillen kommen, namentlich bei Temperaturen von 25—30° und bei Fehlen von konkurrierenden Bakterien. Nach Versuchen von Gladin blieben die Bacillen auf rohem und geronnenem

Eiweiß, Milch, Rüben, Kartoffeln, Pflaumen, Aepfeln, Gurken, Schwarzbrot 1—3 Wochen lebensfähig. Auf hart gesottenem Eiweiß hielten sie sich 1 bis 3 Monate, in Milch bei Zimmertemperatur mehr als 3 Monate lebensfähig, bei 37° C gingen sie im ersten Monate zugrunde. Verhältnismäßig rasch gingen sie auf Schwarzbrot und in geschmolzener Butter ein. In gepökeltem Fleisch waren die Pestbacillen nach Stadler nach einem 16-tägigen Pökelprozeß nicht abgetötet. In Pflanzensamen, namentlich in Getreide, halten sich die Bacillen nach Hankin nicht länger als 6—13 Tage.

Wie Rosenau in Bestätigung früherer Versuche feststellte, blieben die Pestbacillen an der Oberfläche trockener Gegenstände bei Temperaturen über 30° nicht lange lebensfähig, immerhin waren sie es in Reis 18 Tage, in Butter und Käse noch längere Zeit. In Wasser, das eine Spur organischer Substanz enthält, bleibt der Bacillus lange am Leben. Austrocknung bei Körperwärme tötet ihn in wenigen Stunden ab, in der Kälte kann er monatelang leben bleiben, auch wenn er ausgetrocknet wird. In feuchter Gartenerde hält er sich lange lebend, in Bettzeug und Kleidern, namentlich an den durch Eiter u. a. beschmutzten Stücken monatelang. Eine Uebertragung durch Pakete und Handelsware ist indes nach Rosenau nicht zu fürchten.

Im Leitungswasser in Bombay, das ziemlich reich an Keimen war, konnte die Deutsche Kommission nach 5 Tagen, in sterilisiertem Leitungswasser nach 10 Tagen keine virulenten Pestkeime mehr nachweisen. Wilm fand die Pestbacillen in destilliertem Wasser 20 Tage lang, in Brunnen- und Leitungswasser 16 Tage lang, in Seewasser 6 Tage lang. Abel konnte in keimarmen Leitungswasser 20 Tage lang Pestbacillen kulturell nachweisen. Nach Wernicke gehen die Bacillen innerhalb 8 Tagen im Wasser zugrunde. Im Meerwasser halten sich dagegen die Bacillen nach Würtz & Bourges bis zu 47 Tagen lebend; sie scheinen sich sogar anfangs darin zu vermehren und bilden ähnlich wie auf Kochsalzagar Involutionsformen. Die zum Teil so weit auseinandergehenden Versuchsresultate haben offenbar ihren Grund in dem verschiedenen Keimgehalt des benutzten Wassers, namentlich aber in der Temperatur, bei der die Versuche angestellt werden. Dies geht auch aus den Versuchen von Gladin hervor, nach denen Pestbacillen in Wasser bei 37° C nicht länger wie 2 Tage, bei Zimmertemperatur dagegen bis zu 30 Tagen lebensfähig waren. Inghilleri fand den Bacillus in sterilisiertem, destilliertem Wasser bei einer Temperatur von 35° 60—75 Tage lebend und virulent, bei einer Temperatur von 18 bis 20° 30—60 Tage, also eine längere Lebensfähigkeit, als von früheren Forschern gefunden wurde.

Die Indische Kommission prüfte die Lebensfähigkeit der Pestbacillen in den Eingeborenenhäusern, welche die Hauptquelle der Ansteckung in Indien bilden, in der Weise, daß große Mengen von Pestbacillen (350 bis 600 ccm Bouillonkultur) auf den Fußboden verspritzt wurden; dieser ist entweder aus einer mit getrocknetem Kuhdung bedeckten Erde oder aus einem aus Sand und Kalk bestehenden Zement hergestellt; im ersten Falle blieben die Bacillen 48, im letzteren 24 Stunden infektionsfähig bei Verimpfung von Material auf empfängliche Tiere. Freilaufende Versuchstiere infizierten sich im ersten Falle nach 12, aber nicht mehr nach 24 Stunden, im letzteren nach 6, aber nicht mehr nach 12 Stunden; auch bei diesen Versuchen unter natürlichen Verhältnissen zeigt sich also die Lebensfähigkeit der Pestbacillen als nicht erheblich.

In steriler Erde, deren organische Substanz durch Glühen vernichtet war, kamen nach Gladin die Bacillen in 2 Wochen um, hielten sich jedoch, wenn die organischen Substanzen nicht vernichtet waren, 3 Monate lang. Zuweilen konnte Gladin auch in nicht sterilisierter Erde Pestbacillen nach 2 Monaten noch nachweisen. Toyama gibt an, daß in der Erde zu Epidemiezeiten [unter welchen Bedingungen?] Pestbacillen gefunden wurden.

Die Lebensdauer der Pestbacillen außerhalb des Körpers in verschiedenen Medien hängt von der Menge der daneben vorhandenen Saprophyten und der umgebenden Temperatur ab. Je größer die Zahl der Saprophyten und je höher die Temperatur, um so kürzer ist die Lebensdauer. Durch die rascher wachsenden Saprophyten werden die Pestbacillen in ihrer Entwickelung überwuchert; bei niedriger Temperatur, im Winter ist das Wachstum der Saprophyten geringer und die Pestbacillen können sich daher länger lebensfähig und virulent halten.

Die Deutsche Kommission fand in der faulenden Milz einer Pestleiche nach 4 Tagen noch lebende Pestbacillen durch Kultur und Tierversuch. In den Versuchen von Gotschlich zeigten Organe von intraperitonealer Pestinfektion erlegenen Meerschweinchen, die in Schalen bei 25—28° C im Dunkeln aufbewahrt wurden, nach 24 Stunden eine sehr bedeutende Vermehrung der Pestbacillen; nach 2 Tagen Ueberwucherung durch Saprophyten und negativer Ausfall der Agarausstrichkultur, aber durch den Tierversuch (Meerschweinchen) waren noch nach 4 und 7 Tagen Pestbacillen nachweisbar. Nach Bandi & Stagnitta-Balistreri können Pestbacillen im Rattenkadaver bis zu 2 Monaten ihre Virulenz beibehalten.

In beerdigten Kadavern von Meerschweinchen, die an intraperitonealer Pestinfektion zugrunde gegangen waren, fand Gotschlich nach 3 Tagen noch lebensfähige Pestbacillen (Lufttemperatur 25—28° C). Die Fäulnis war derartig fortgeschritten, daß alle inneren Organe in einer grünlichen stinkenden Flüssigkeit aufgegangen waren. Am 5. Tage war das Resultat negativ. Yokote fand die Lebensdauer der Pestbacillen in Tierleichen, die in Holzkisten eingeschlossen waren, höchstens 30 Tage. Je höher die Temperatur und je reichlicher die Saprophyten, um so rascher gingen die Pestbacillen zugrunde; bei einer Außentemperatur von 22—30° C waren sie in 7 Tagen, bei 6—10° C erst in 20—30 Tagen abgestorben. Die den Holzkasten umgebende Erde wurde stets frei von Pestbacillen gefunden. Sata fand in beerdigten Meerschweinchenkadavern bis zu 16 Tagen neben degenerierten Pestbacillen noch zahlreiche gutgeformte und vollvirulente. Die Pestbacillen vermehrten sich und wucherten in die Haut bis auf die Oberfläche durch. Kleins Versuche ergaben nach 17 Tagen noch lebensfähige und virulente Keime, nach 21 Tagen nicht mehr. Die Resultate waren dieselben, ob die Leichen in Erde oder Sand, in Holz- oder Zinnsärgen oder ohne Umhüllung eingesargt waren. Nach Maassen ist die Infektiosität von Rattenkadavern, die bei +22° aufbewahrt werden, nach 6 Tagen verloren, bei +8° dagegen erst noch nach 25 Tagen. Auch Otto fand die Lebensdauer der Pestbacillen in Kadavern vom Grade der Fäulnis abhängig. Bei +22° C aufbewahrte Kadaver waren (bei kutaner Prüfung) bis zu 24 Tagen infektiös, in den bei +6° aufbewahrten Kadavern ließen sich noch nach 61 Tagen virulente Pestbacillen nachweisen (subkutane Verimpfung). Nach Toyama können Pestbacillen in Rattenkadavern im Winter 34 Tage lang, im Sommer nur 4 Tage lang lebensfähig bleiben; s. auch S. 224, Versuche Zlatogoroffs.

Trotzdem die Pestbacillen unter der Konkurrenz der Saprophyten sehr leiden, besitzen sie also doch eine gewisse Resistenz gegen Fäulnis und können sich, wenn auch gehemmt in ihrer Fortpflanzung, selbst in faulenden Kadavern relativ lange in lebendem Zustande erhalten.

c) Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse.

Austrocknung.

Kitasato ließ Buboneneiter an Deckgläsern antrocknen und bewahrte diese bei 28—30° C auf; nach 4 Tagen waren die Pestbacillen abgestorben. Wilm beobachtete dieselbe kurze Lebensdauer bei Reinkulturen von Pestbacillen, die an Deckgläschen bei 29 bis 31° C angetrocknet waren; bei Aufbewahrung im Exsikkator konnte sogar schon nach 3 Stunden kein Wachstum mehr erzielt werden. Eingehende Versuche wurden von der Deutschen Kommission gemacht mit dem verschiedenartigsten Infektionsmaterial: Aufschwemmungen von Reinkulturen und Pestorganen, mit Sputum von Pestpneumonikern, Peritonealexsudat u. a. Das Material wurde an den verschiedensten Objekten, Glassplittern, sterilen Seidenfäden und Filtrierpapierstückchen, verschiedenen Stoffproben (Wolle, Seide, Leinwand, Gaze), steriler Erde angetrocknet. Die Temperatur bei den Versuchen war 29—31° C. Die längste beobachtete Lebensdauer der Pestbacillen auf sterilen Woll-, Seiden- und Gazestückchen

betrug 6 Tage, an Seidenfäden 5 Tage, an Filtrierpapierstückchen und Glassplittern 2 Tage. In angetrocknetem Buboneneiter waren bei Wollstückchen nach 24 Stunden, bei Glassplittern nach 6 Stunden die Pestbacillen abgestorben. Die getrocknete Haut von an Pest verendeten Mäusen enthielt nach 6 Tagen keine virulenten Pestbacillen mehr. In getrockneten Organstückchen betrug die Lebensfähigkeit nicht über 7 Tage. Energische Austrocknung im Exsikkator über Schwefelsäure beschleunigte das Absterben der Bacillen um mehrere Tage. Offenbar ist eine rasche und energische Austrocknung für die Pestbacillen sehr schädlich. Dafür spricht die Beobachtung, daß die Lebensdauer bei den Glassplittern, dem Filtrierpapier und den Seidenfäden, wo die Trocknung rasch erfolgen konnte, eine viel kürzere war als bei der Austrocknung an den Zeugstückchen.

Gotschlich fand in einem an kleinen Läppchen von Baumwollenstoff angetrockneten Sputum eines Falles von Lungenpest sogar nach einem Monat lebende virulente Pestbacillen. An Baumwoll- und Wollstoff angetrocknetes schleimiges Exsudat eines intraperitoneal mit Pest infizierten Meerschweinchens erwies sich noch nach 3 Wochen virulent. Dagegen enthielt ein in gleicher Weise angetrockneter, mit einer geringen Menge Pestkultur künstlich infizierter Urin lebende Pestbacillen nur bis nach 3 Tagen, offenbar, weil hier die Antrocknung viel vollkommener erreicht war als in den beiden ersten Fällen, in denen die Pestbacillen durch die schleimige Zwischensubstanz geschützt gewesen waren. Germano ließ Pestbacillen an feinstem Staub antrocknen und diesen dann aufwirbeln; es zeigte sich, daß diese Staubteilchen völlig steril waren. Eine Uebertragung der Pestbacillen durch den Luftstrom ist also nicht wahrscheinlich; etwas anderes ist es mit dem Verschleudern größerer Partikel, welche mit dem Pesterreger imprägniert sind (Tröpfcheninfektion nach Flügge). Ueber die Lebensdauer der mit feinsten Tröpfchen verspritzten Pestbacillen liegen noch keine Versuche vor. Nach der von Kirstein beobachteten kurzen Lebensdauer einer Reihe auf diese Weise verspritzter Bakterien darf man wohl annehmen, daß auch die Pestbacillen, mit feinsten Tröpfchen verspritzt, nach ihrem Absitzen verhältnismäßig rasch zugrunde gehen, doch sind zur Entscheidung dieser Frage noch besondere Versuche nötig.

Von großem Einfluß auf die Dauer der Lebensfähigkeit der angetrockneten Pestbacillen ist die Temperatur, bei der dieselben aufbewahrt werden. Wie nämlich zuerst Abel, dann Giaxa & Gosio und die Deutsche Kommission fanden, ist die Lebensdauer bei Temperaturen von 20° C und darunter, wie sie also unserem Klima entsprechen, weit länger.

Abel fand hierbei beträchtliche Unterschiede. Erfolgte die Trocknung bei Temperaturen von ca. 35° C im Brutschrank und die Aufbewahrung im Zimmer bei 16—20° C, so waren die Bacillen bisweilen schon nach 2, spätestens nach 3 Tagen zugrunde gegangen. Dagegen blieben die bei 16 bis 20° langsam angetrockneten Pestbacillen viel länger am Leben, und zwar hing dies ab von der Beschaffenheit des Materials, an dem sie angetrocknet waren. An Deckgläschen blieben sie 9 Tage, einmal sogar 14 Tage lebend, an Fäden verschiedener Art, Leinenstückchen und in Organteilchen waren die Bacillen 30 Tage, in einzelnen Versuchen sogar bis zu mehr als 60 Tagen lebend. An frischen Häuten angetrocknet konnten die Bacillen bis zum 10. Tage nachgewiesen werden. Aehnliche Resultate erhielten Giaxa & Gosio bei Parallelversuchen mit höheren und niedrigeren Temperaturen. Bei 10—18° C an Stoffproben angetrocknete Pestbacillen waren nach 30 Tagen noch lebensfähig, bei

30—37° C gehaltene dagegen nach 5 Tagen bereits abgestorben. In den Versuchen von Gladin gingen die bei 37° C an den verschiedensten Materialien angetrockneten Pestbacillen meist schon nach 3 Tagen zugrunde, bei Zimmertemperatur (14—21° C) dagegen viel später, und zwar an Deckgläschen in 1—9 Tagen, an Seidenfäden in 1—21 Tagen, an Filtrierpapier in 1—20 Tagen, an Tuch in 14 Tagen, an grober Leinewand in 12—76 Tagen. Ging der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur ein 20-stündiger Aufenthalt im Brutschrank vorher, so kamen die Bacillen viel schneller um. Auch die Deutsche Kommission konnte bei ihren Versuchen in Deutschland diese Beobachtungen bestätigen. Löffler beobachtete bei an Seidenfäden angetrockneten Pestbacillen, die bei Zimmertemperatur gehalten wurden, eine Lebensdauer von 56 Tagen.

Verjbitzki fand, daß bei geeigneten Bedingungen Pestbacillen in Kleidungsstücken, die durch die Faeces von Flöhen und Wanzen oder auch die zerdrückten Körper dieser Tiere verunreinigt waren, 5 Monate lang lebend und virulent blieben.

Aus allen diesen Versuchen geht hervor, daß die Aufbewahrungstemperatur der getrockneten Pestbacillen von der größten Bedeutung ist. Je niedriger die Temperatur, je dicker die Schicht ist, in der sie angetrocknet sind, und je langsamer und unvollkommener infolgedessen die Antrocknung vor sich geht, um so länger bleiben die Bacillen lebensfähig. Bei der niedrigen Temperatur unseres Klimas bewahren die Pestbacillen bei der Antrocknung ihre Lebensfähigkeit viel länger als im tropischen Klima. Da die Pestbacillen gegen intensives Eintrocknen wenig resistent sind, so gehen sie im Staube bald zugrunde.

Von praktischem Interesse ist die Beobachtung von Ficker, daß intensivem Trocknen ausgesetzte Pestbacillen, die aufs neue eine Wasserzufuhr erfahren, erheblich rascher ihre Entwickelungsfähigkeit einbüßen, als wenn sie dem ersten Austrocknen überlassen bleiben. Der Wechsel von Trocknung und Feuchtigkeit, wie er gerade in der Natur so häufig vorkommt, schädigt also die Pestbacillen besonders intensiv.

Sonnenlicht.

Gegen die Einwirkung des Sonnenlichtes sind die Pestbacillen sehr empfindlich. Nach Kitasato sterben sie, in Buboneneiter an Deckgläschen angetrocknet, nach 3- bis 5-stündiger Besonnung ab; ähnliche Resultate erhielt Wilm. Nach den Versuchen der Deutschen Kommission waren Reinkulturen, in ganz dünner Schicht an Deckgläschen der Sonne ausgesetzt, nach einer Stunde, in dicker Schicht nach 4 Stunden abgestorben. In gut entwickelten Agarkulturen, die der Sonne ausgesetzt wurden, waren nach einstündiger und zweistündiger Besonnung noch lebensfähige Keime vorhanden. Auch die Sonne des europäischen Klimas tötet die Pestbacillen rasch ab. Fein verteilte, an Deckgläschen angetrocknete Pestbacillen waren nach Abel schon nach einer Stunde, nach Giaxa & Gosio in 2 bis $3^1/_2$ Stunden abgetötet. Bei Antrocknung an Baumwoll- und Leinwandstoff waren sie dagegen noch nach 18-stündiger Besonnung lebensfähig.

Die Sonne tötet um so rascher und intensiver ab, je dünner die Schicht, je zugänglicher dieselbe für die Strahlen und je höher die Temperatur ist. Nach Gladin tötete Besonnung Bouillonkulturen in dünner Schicht auf Deckgläschen in $1^1/_4$ Stunden bei 39° C, Agarkulturen nach $2^3/_4$ Stunden, Bouillonkulturen an Seidenfäden nach

$4^1/_2$ Stunden, auf Leinwand dagegen selbst nicht nach $18^1/_2$ Stunden. Bei 44° C genügte 1-stündige Besonnung von Deckgläschen, Filtrierpapier und Seidenfäden. Im hängenden Tropfen gingen die Bacillen nach 4-stündiger Besonnung bei 38° C, nach 3-stündiger bei 42 bis 44° C zugrunde, auf Agarplatten bei 40 bis 46° C in $5^1/_2$ Stunden; in Reagenzröhrchen waren die Kulturen in $5^1/_2$ Stunden bei 40 bis 44° C nicht getötet.

Kälte.

Gegen Kälte sind die Pestbacillen sehr wenig empfindlich. Dafür spricht schon die früher erwähnte ungemein niedrige Wachstumsgrenze. Forster sah Wachstum bei Temperaturen zwischen 4 und 7° C, aber nicht mehr bei 0° C; die Bacillen waren jedoch noch lebensfähig geblieben. Nach Wladimiroff & Kresling, sowie Gabritschewsky ertragen Pestbacillen eine natürliche Kälte von 0 bis —20° C 12 bis 40 Tage lang, eine künstliche Kälte von —20° C 2 Stunden lang, doch beobachteten die erstgenannten Autoren eine deutliche Abschwächung der Virulenz nach einer 6-tägigen Kälteeinwirkung von —3 bis —18° C. Nach Kasansky hielten Agarkulturen eine Kälte von —31° C $5^1/_2$ Monate lang aus, wobei sie 4 Monate vollständig durchgefroren waren und eine der Kulturen 8-mal aufgetaut und darauf wieder eingefroren war, doch ließ sich auch hier eine deutliche Abschwächung der Virulenz feststellen. In den Versuchen von Gladin hielten sich die Bacillen bei —22° C, auch bei täglich wiederholtem Frieren und wieder Auftauenlassen 40 Tage lebensfähig. Auch Murata fand Temperaturen (im Freien) von —5 bis —38° C nicht schädigend auf die Entwickelung des Pestbacillus. In den gefrorenen Pestleichen der Mandschurei wurden nach Schurupow ein Jahr lang lebensfähige Pestbacillen nachgewiesen.

Trockene und feuchte Hitze.

Trockene Hitze von 100° tötet nach Abel in einer Stunde an Deckgläschen angetrocknete Bacillenmassen aus Agarkulturen. Halbstündiges Erhitzen auf 75° genügt nicht, einstündiges nicht immer zur Vernichtung der Bacillen. Einstündiges Erhitzen auf 50° tötete sie nicht ab. Nach Gladin tötete heiße Luft die angetrockneten Bacillen bei 160° C. in einer Minute, bei 140 bis 130° in 3, bei 120° in 10, bei 100° in 20 Minuten; bei 80° genügte selbst eine Stunde nicht immer.

Ueber die Resistenz der Pestbacillen gegen feuchte Hitze gehen die Angaben auseinander.

Kitasato gab an, daß Bouillonkulturen bei 30 Minuten langem Erhitzen auf 80° und in wenigen Minuten bei 100° getötet werden. Yersin, Calmette & Borrel sterilisierten Bacillenaufschwemmungen für Immunisierungszwecke durch einstündiges Erwärmen auf 58°. Nach Abel werden die Bacillen bei 100° C in 1 Minute, bei 80° in 5, bei 70° in 10, bei 50° in 60 Minuten abgetötet; Giaxa & Gosio beobachteten Abtötung bei 60° in 40 Minuten, bei 80° in 10 Minuten. Bei den Versuchen der Deutschen Kommission waren die Pestbacillen bei 100° sofort, bei 80° in 5 Minuten, bei 55, 60 und 70° in 10 Minuten nicht mehr lebensfähig. Gladin erhielt bei Bouillonkulturen, in Kapillaren eingeschmolzen, bei 70° C fast augenblick-

liche Abtötung, bei 60° in 2, bei 56° in 10, bei 50° in 60 Minuten. Diesen Angaben gegenüber beobachteten Albrecht & Ghon, daß selbst einstündiges Erhitzen auf Temperaturen von 55—60° C im Wasserbad nicht immer genügte, um die Pestbacillen sicher abzutöten. Von derart behandelten Kulturen erzeugten einzelne bei Meerschweinchen noch Pest, während Kulturen kein Wachstum zeigten. Allerdings war der Ablauf des Krankheitsprozesses in diesen Fällen verlangsamt, ähnlich wie bei der Impfung von schwachvirulenten Kulturen. Gotschlich machte eine ähnliche Beobachtung. Aufgeschwemmte Agarkulturen zunächst 20 Minuten bei 68° und dann 1 Stunde bei 65° im Wasserbade belassen, ergaben bei Aussaat auf Agar kein Wachstum; dagegen starb ein mit 1 ccm der Emulsion intraperitoneal geimpftes Meerschweinchen nach 3 Tagen an Pest. Diese Beobachtungen sind von großer praktischer Bedeutung, da der Impfstoff für die aktive Immunisierung bei Temperaturen von 65° hergestellt wird. Zur Kontrolle desselben auf Sterilität ist also außer der Kultur auch noch der Tierversuch notwendig. Offenbar sind die unsicheren Resultate durch die stärkere Konzentration der Kulturaufschwemmungen bedingt, welche das Ueberleben vereinzelter Pestbacillen nach der Erhitzung begünstigt. Nach Kolle gelingt eine sichere Abtötung auch von den konzentriertesten Aufschwemmungen, wenn dieselben während einer einstündigen Erhitzung auf 65° C in einem Schüttelapparat stark der Schüttelung unterworfen werden. Hierbei werden nicht nur die sämtlichen in der Aufschwemmung enthaltenen Bakterienkonglomerate zerstört, sondern es ist auch die Verteilung der Wärme von vornherein eine gleichmäßigere. Wie zahlreiche Versuche ergaben, waren die im Schüttelapparat bei 65° C 1 Stunde lang gehaltenen Kulturen frei von entwickelungsfähigen und infektiösen Pestbacillen, selbst wenn die Aufschwemmungen sehr konzentriert waren.

Desinfektionsmittel.

Versuche über die Wirksamkeit der einzelnen Desinfektionsmittel wurden von den verschiedensten Seiten gemacht. Die Resultate derselben stimmen nicht immer völlig überein, was vor allem in der verschiedenen Versuchsordnung, insbesondere auch in der Temperatur, bei der die Versuche angestellt wurden (30 bis 32° C in Bombay, 15 bis 20° in unserem Klima), seine Erklärung findet. Doch geht aus allen Versuchen hervor, daß die Pestbacillen gegen die gebräuchlichen Desinfektionsmittel wenig widerstandsfähig sind.

Karbolsäure. Abel: 1 Proz. Deckgläschen mit Eiter und Agarkulturausstrichen nach 2 Stunden abgetötet; 5 Proz. Agarkulturen nach 10 Minuten, Bacillen aus Agarkulturaufschwemmung an Deckgläschen nach 5 Minuten abgetötet. — Deutsche Kommission (Kulturen): 1 Proz. tötet nach 10 Minuten, $2^1/_2$ und 5 Proz. in 1 Minute. — Giaxa & Gosio: 1 Proz. tötet in 3 Stunden. — N. K. Schultz (Bouillonkulturen): 2 Proz. in 5 Minuten. — Gladin (Seidenfäden): 2 Proz. in 15 Minuten, 5 Proz. in 5—10 Minuten; in Serum tötete 2 Proz. Karbolsäure erst in 20 Minuten.

Karbolschwefelsäure (durch Mischen von roher Schwefelsäure und roher Karbolsäure āā unter Einstellen in ein Kühlgefäß hergestellt). Eine 1-proz. Lösung tötet nach Abel Agarkulturen in 10 Minuten, Pestbacillen in Eiter an Deckgläschen angetrocknet in 2 Minuten ab, 0,2-proz. Lösung vernichtete Agarkulturen in 10 Minuten noch nicht, aber in 30 Minuten.

Lysol. Abel: 1 Proz. vernichtet Agarkulturen in 30 Minuten, Bacillen in Eiter auf Deckgläschen in 5 Minuten. 0,2-proz. Lösung tötet Agarkulturen noch

nicht sicher in 24 Stunden. — Deutsche Kommission: 1 Proz. tötet in 5 Minuten, $2^1/_2$ Proz. in 1 Minute.

Sublimat. Abel: 1 Prom. tötet Agarkulturen in 10 Minuten, Bacillen in Eiter an Deckgläschen angetrocknet in 2 Minuten; 0,2 Prom. vernichtet Agarkulturen in 1 Stunde. Zusatz von 0,5 Proz. Kochsalz gibt keinen Unterschied. Entwickelung findet noch statt in Bouillon mit einem Zusatz von Sublimat 1 auf 100000 Teile Bouillon; bei 1:50000 bleibt dieselbe aus. — Deutsche Kommission: 1 Prom. in wenigen Augenblicken. — Giaxa & Gosio: 1 Prom. in 2 Stunden, 0,5 Prom. in 5 Stunden. — N. K. Schultz: 1 Prom. in 2 Minuten. Zusatz von 0,5 Prom. Salzsäure erhöht die Wirkung beträchtlich, schon 0,05 Prom. tötet dann in 2 Minuten. — Gladin: 1 Prom. in 20 Minuten, 0,2 Prom. in 60 Minuten. Zusatz von Sublimat zu 2-tägiger Bouillonkultur bis zu einer Konzentration von 1:5000 tötete die Bacillen in 1 Minute.

Parachlorphenol. N. K. Schultz: 0,5 Proz. tötet in 2 Minuten, 0,3 Proz. in 5 Minuten.

Kalkmilch. Kitasato: 1 Proz. nach 2 Stunden Abtötung, 0,5 Proz. nach 2 Stunden spärliches Wachstum, nach 3 Stunden Abtötung. — Abel: Bouillonkulturen, so stark mit 20-proz. Kalkmilch versetzt, daß die Mischung 1 Proz. Kalkmilch enthielt, waren nach 1 Stunde noch nicht, jedoch nach 2 Stunden zugrunde gegangen. Agarkulturen mit gesättigtem Kalkwasser übergossen (0,13 Proz. $Ca(OH)_2$) hatten nach 1 Stunde ihre Entwicklungsfähigkeit verloren, unter Einwirkung 50-proz. Kalkwassers (0,06 $Ca(OH)_2$) aber selbst nach 24 Stunden noch nicht. An Deckgläschen in Eiter angetrocknete Pestbacillen wurden von Kalkwasser mit 0,09 Proz. $Ca(OH)_2$-Gehalt nach 2 Stunden noch nicht, aber nach 24 Stunden abgetötet. — Deutsche Kommission: Sterilisierte mit Pestbacillen versehene Faeces wurden zu gleichen Teilen mit gebräuchlicher Kalkmilch versetzt; nach 30 Minuten waren noch Bacillen nachweisbar, nach 60 Minuten nicht mehr. — Giaxa & Gosio: 1 Proz. tötet in 1 Stunde. Sterile, mit Pestblut gemischte Faeces wurden mit Kalkmilch im Verhältnis 1 Kalkmilch zu 4 Faeces versetzt; nach 3 Stunden war das Gemisch steril. Ein Kaninchenfell wurde getrocknet, dann an verschiedenen Punkten mit Pestblut infiziert und 15 Tage bei 12—16° aufbewahrt; dann wurde es mit 10-proz. Kalkmilch besprengt, nach 24 Stunden Berührung waren die Bacillen tot. — Gladin: 1 Proz. Kalkmilch tötete in 20 Minuten, 20 Proz. in 15 Minuten.

Chlorkalk. Abel: 1 Proz. tötet Agarkulturen in 30 Minuten, Bacillen in Pesteiter an Deckgläschen in 5 Minuten; 0,2 Proz. tötet Agarkulturen in 2 Stunden. — Deutsche Kommission: 1 Proz. tötet Bacillen an Seidenfäden in 15 Minuten. — N. K. Schultz: 1 Proz. tötet in 2 Minuten.

Aetzkalk. Deutsche Kommission: 1 Proz. tötet in 30 Minuten. — N. K. Schultz: dasselbe Resultat.

Schmierseifenlösung. Deutsche Kommission: 3 Proz. tötet in 30 Minuten, 1 Proz. noch nicht in einer Stunde. — Giaxa & Gosio: 3 Proz. bei 35° C in 23 Stunden.

Schwefelsäure. Deutsche Kommission: 1:2000 tötet in 5 Minuten. Zu einem Gemisch von sterilen Faeces und Pestbacillen, das deutlich alkalisch reagierte, wurde soviel von einer 1-proz. Schwefelsäure hinzugesetzt, bis die Reaktion deutlich sauer war (etwa 2 ccm auf 20 ccm des Gemisches); nach 30 Minuten waren die Bacillen abgetötet. — N. K. Schultz: 1:100000 tötet in 10 Minuten.

Salzsäure. Deutsche Kommission: 1:1000 tötet in 30 Minuten. — Giaxa & Gosio: 1:100 in 1 Stunde, 0,5 Proz. in 6 Stunden.

Essigsäure. Deutsche Kommission: 1:200 nach 1 Stunde noch keine Abtötung; ebensowenig Milchsäure 1:1000 nach $^1/_2$ Stunde.

Natronlauge. N. K. Schultz: 10 Proz. tötet nach 10 Minuten. — Giaxa & Gosio, 0,5 Proz. bei 60° C in 20 Minuten.

Alkalische Teerlösung. N. K. Schultz: 5 Proz. tötet in 30 Minuten.

Arsenigsaures Natron wurde deshalb von Abel geprüft, weil Lösungen dieser Substanz zur Arsenisierung der frischen Rindshäute in Indien Verwendung finden, um Insektenfraß an denselben zu verhindern. Meist werden hierzu höchstens 1-proz. Lösungen benutzt. Bouillonkulturen mit Zusatz von 1 Proz. waren nach 1 Stunde abgetötet, solche mit Zusatz von 0,1 Proz. nach 2 Stunden noch nicht. Deckgläschen mit Pesteiter waren nach 1 Stunde Einwirkung von 0,5-proz. Lösung noch bacillenhaltig, nach 25 Stunden langem Liegen dagegen nicht mehr. Agarkulturen waren durch 0,5-proz. Lösung nach 25 Stunden noch nicht sterilisiert. Da die Häute nur kurz in die Lösung ein-

getaucht werden, so ist eine Einwirkung des Desinfiziens auf die Bacillen nicht zu erwarten. Gosio fand, daß die Pestbacillen in dünnen Schichten durch Lösungen von 1 Proz. arsenigsaurer Salze schnell, besonders bei Körperwärme, abgetötet werden. Dickere Schichten leisten viele Stunden Widerstand. Das Eintauchen von Fellstücken eines an Pestinfektion eingegangenen Kaninchens in 1,5-proz. Lösungen von Natriumarsenit hatte nur nach mehrstündiger Dauer Abtötung der im Fell enthaltenen Bacillen zur Folge. Das in der Praxis geübte Eintauchen der Rindshäute für einige Augenblicke in eine 1-proz. Lösung von arsenigsaurem Natron tötet in den Häuten befindliche Bacillen sicher nicht ab. Da aber die Rinder für Pest nicht empfänglich sind, ist trotzdem die Furcht vor einer Einschleppung durch Gerberhäute nicht berechtigt.

Formaldehyd. Abel: Eine Bouillonkultur, mit 0,44 Proz. Formaldehyd = 1,1 Proz. Formalin versetzt, enthielt nach 3 Stunden keine lebenden Pestbacillen mehr; bei 0,22 Proz. Formaldehydgehalt waren die Bacillen noch lebendig. Wurden auf den in das Röhrchen schauenden Teil des Wattebausches einer Agarkultur 3 Tropfen Formalin gegossen, so waren bei luftdichtem Abschluß die Bacillen nach 3 und 17 Stunden noch entwickelungsfähig, nach 48 Stunden nicht mehr. Formaldehyddämpfe: 0,8 ccm Formaldehyd = 2 ccm Formalin auf eine Zweiliterflasche töteten die Bacillen in 24 Stunden. — N. K. Schultz: Formalin in Lösung ist nicht sehr wirksam: 1:50 tötet Bouillonkultur in 2, an Papierstreifen angetrocknete Pestbacillen in 30 Minuten. Dagegen ist es sehr wirksam als Gas zur Zimmerdesinfektion bei längerer Einwirkung. — Gladin: 1 Proz. Formalin tötet diese Pestbacillen an Seidenfäden in 20 Minuten.

Holzrauch. Der Verbrennungsrauch von Tannenholz tötet nach Catterina Pestbacillen in 20 Minuten. Schwefeldämpfe sind ohne Wirkung (Hankin).

Nach Untersuchungen Kleins (zit. nach German, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 38) wirkte „Cyllin“ in einer Verdünnung von 1:500 bis 1:2200 in 5—15 Minuten stets abtötend auf Pestbacillen.

Für die praktische Desinfektion kommt demnach vor allem in Betracht: Sublimat, Karbolsäure, namentlich Karbolschwefelsäure, Chlorkalk, Kalkmilch, Mineralsäuren (insbesondere zur Desinfektion von Faeces sehr brauchbar), Formaldehyd (zur Zimmerdesinfektion), Wasserdampf und Siedehitze.

Rogers untersuchte die Wirkung der verschiedenen Desinfektionsmittel zur Vernichtung der Pestbacillen in dem Lehmboden und dem gepflasterten Boden der Eingeborenenhäuser in Indien; bei Lehmboden wirkte nur 2-proz. Lösung von Phenol oder Sublimatlösung 1:500, beim gepflasterten Boden 1-proz. Phenol- und 1-promill. Sublimatlösung; alle andern Mittel, wie Mineralsäuren, Permanganat u. a. versagten, weil sie von den Bestandteilen des Bodens neutralisiert, absorbiert oder sonst unwirksam gemacht werden.

4. Pathogene Wirkung auf Tiere.

Besonders empfänglich für Pest sind die Nagetiere, insbesondere Ratten und Meerschweinchen. Diese Tiere kommen daher auch in erster Linie für diagnostische Impfungen in Betracht.

Ratten. Die Ratten besitzen eine überaus große Empfänglichkeit für die Pest; dafür sprechen die so oft beobachteten Spontaninfektionen bei zahmen und Epizootien unter wilden Ratten. Bei den zahmen Ratten scheint ein wesentlicher Unterschied bezüglich der Empfänglichkeit zwischen grauen und weißen Ratten bzw. bunten Ratten nicht zu bestehen, so daß auch die weiße Ratte zu diagnostischen Tierversuchen benutzt werden kann. Nach Schottelius (zit. nach Musehold) soll eine Spielart zahmer weißgrau bis schwarzblau gefleckter Ratten wegen ihrer großen Empfänglichkeit für den Tierversuch besonders brauchbar sein. Ueber die Empfänglichkeit der wilden Ratten gegenüber der Pestinfektion ist weiter unten (S. 187) und im Abschnitt Epidemiologie berichtet.

Einfache subkutane Impfungen mit den geringsten Mengen einer Kultur oder pestbacillenhaltigen Materials (auch bei Stich mit infizierter Hohlnadel in die Schwanzwurzelgegend) genügen, um eine in wenigen Tagen zum Tode führende Pestinfektion zu erzeugen. Bei der Sektion finden sich die der Impfstelle zunächstliegenden (primären) Drüsen hochgradig geschwellt und in ein ödematöses, hämorrhagisch durchtränktes Gewebe eingebettet, das von großen Mengen von Pestbacillen durchsetzt ist. Auch die entfernter liegenden (sekundären) Drüsen sind oft gerötet und geschwollen. Die Milz ist sehr stark vergrößert, schwarzrot und enthält geradezu enorme Mengen von Bacillen. Lunge und Leber sind hyperämisch, das Peritoneum ist feucht und glänzend, fast stets ohne Auflagerungen; das in geringer Menge vorhandene Exsudat enthält zahlreich Bacillen. Bei der wahrscheinlich in ähnlicher Weise zustande kommenden natürlichen Infektion (durch Flohstiche) finden sich dementsprechende Bilder (vgl. S. 185 sowie 302 und 303).

Auch von der Haut aus (durch Einreiben von Pestmaterial auf die rasierte, blutende oder nicht blutende Haut) gelang Albrecht & Ghon eine tödliche Infektion, wenn auch nicht so sicher wie beim Meerschweinchen.

Bei der intraperitonealen Verimpfung tritt nach den Beobachtungen von Kossel & Overbeck meist kein erhebliches Exsudat auf, sondern die Oberfläche des Bauchfells erscheint nur ein wenig feuchter; Abstriche von der Serosa ergeben gewöhnlich Pestbacillen in sehr großer Zahl mit Kapselbildung. Sonst finden sich die Bacillen am zahlreichsten in der Milz. Die intraperitoneal einverleibte Menge darf nicht zu groß sein, da die Tiere sonst an den in den Bakterienleibern enthaltenen Toxinen sterben und bei der Sektion verhältnismäßig wenig Bacillen in den inneren Organen gefunden werden.

Bei der Infektion per os dringen die Pestbacillen meist von den oberen Verdauungs- und Respirationswegen, Maul und Nase, in die Halslymphdrüsen auf einer oder auf beiden Seiten, von denen aus dann allgemeine Sepsis eintritt. Diese Drüsen sind bis zu Erbsengröße geschwollen, dunkelblaurot und enthalten zahlreiche Pestbacillen. Im übrigen zeigt sich das Bild echter Septikämie. In anderen Fällen läßt sich eine direkte Infektion vom Magendarmkanal aus konstatieren. Hierbei findet sich die Magenschleimhaut um den Pylorus herum stark hyperämisch und mit zahlreichsten feinsten Blutungen durchsetzt. Am Darm findet man Schwellungen und hämorrhagische Infiltration der Follikelhaufen und Mesenterialdrüsen, diese sind oft bis zu Erbsengröße geschwollen, fleckig gerötet und enthalten massenhaft Pestbacillen. Die Darmschleimhaut zeigt oft feinste Blutungen. In Schnitten findet man dieselbe einschließlich der Zotten vollgepfropft mit Pestbacillen; auch im Darmlumen sieht man zahlreiche teils gut erhaltene, teils etwas gequollene (degenerierte) Bacillen.

Bei einer weiteren Anzahl von Ratten entsteht nach der Infektion per os eine zum Tode führende Aspirationspneumonie. Die Lungen zeigen hierbei frische entzündliche kleinere oder größere Herde, in denen sich große Mengen von Pestbacillen nachweisen lassen; mitunter sind auch ganze Lappen ergriffen. Im übrigen findet sich Milztumor und Hyperämie der Leber. Bei der Mehrzahl der

mit Pestmaterial gefütterten Tiere findet sich der erste Infektionsweg, die Bildung der primären Bubonen in der Submaxillargegend mit daran anschließender Sepsis. In den Versuchen von Kolle zeigten von 48 per os infizierten Tieren 40 den Halsbubo, bei 4 Tieren befand sich daneben eine primäre Pestpneumonie, bei zwei Tieren neben dem primären Bubo multiple Herde auf der Mucosa und nur bei zwei Tieren zeigten sich primäre Herde im Dünndarm und primäre Bubonen in den Mesenterialdrüsen. Im Darminhalt der per os infizierten Ratten wurden von der Deutschen Kommission wiederholt virulente Pestbacillen nachgewiesen, ebenso im Urin. Die Infektion per os gelingt durch Verfütterung nicht allein von Reinkulturen, sondern auch von Pestratten, deren Kadaver von ihren gesunden Genossen angenagt werden.

Nachdem in früheren Jahren (1901) Versuche der Indischen Pestkommission, Ratten durch Fütterung zu infizieren, im Gegensatz zu den Ergebnissen der Deutschen und Oesterreichischen Kommission und späterer Versuche anderer Autoren (Kolle, Kister, Schumacher, Berestneff, Klein) negativ ausgefallen waren, wurden sie von derselben Kommission später wiederholt. Dabei gelang die Infektion durch Verfütterung von etwa dem achten Teile der Eingeweide eines an Pest eingegangenen Tieres (Ratte oder Meerschweinchen) in 21 Proz. der Tiere (415 in Bombay gefangenen wilden Ratten — Mus rattus und Mus decumanus). Bei einer Reihe von Schiffsratten (Mus rattus), die vermutlich eine Pestepidemie noch nicht mitgemacht hatten, gelang die Infektion dagegen in 44 Proz. Wurden bei der Fütterung ganze Kadaver verwandt, so erfolgte bei Versuchen in Bombay bei 38 Proz. der wilden Ratten eine Infektion; bei ähnlichen Versuchen in Punjab starben sogar 68 Proz. der mit Leber oder Milz von Pestratten gefütterten Tiere (Mus rattus).

Die bei der Sektion der Tiere erhobenen Befunde wichen von den bei natürlich infizierten Ratten, bei denen man mit einer Infektion durch Flohstiche zu rechnen hat, insofern ab, als die subkutanen Hämorrhagien nicht zu den gewöhnlichen gehörten; die Eingeweide wiesen Kongestionen mit Hämorrhagien und Geschwürsbildung der Peyerschen Haufen auf und bei $^3/_4$ der mit Bubonen behafteten Tieren wurden Mesenterialdrüsenschwellungen gefunden, welche bei natürlich infizierten Ratten nicht vorkamen. Diese Befunde beweisen, daß sich die Ratten unter natürlichen Verhältnissen nicht durch Fressen infizierten; auch die Lokalisation des primären Bubo sprach dagegen (Näheres s. Epidemiologie).

Die an den verschiedenen Orten wechselnde Empfänglichkeit der gefangenen wilden Ratten bei Fütterungsversuchen ist wohl zum Teil mit einer erworbenen Immunität zu erklären. Konnten doch auch Kister & Schumacher experimentell beobachten, daß die Fütterung mit pestbacillenhaltigem Material eine Art Vaccination bedingt, so daß die spätere z. B. subkutane Infektion in ihrer Wirkung bis zu einem gewissen Grade abgeschwächt wird, eine Tatsache, die von Monti bestätigt wurde. Er fand zugleich, daß die Infektion durch Ingestion eine leichtere ist, als die durch den Biß von Flöhen bedingte. Im Gegensatz zur Annahme einer erworbenen Immunität steht Mc Coy, der in San Franzisko (ohne daß

chronische Pestinfektionen beobachtet wurden) bei 27 Proz. der wilden Ratten Unempfänglichkeit, auch häufig bei jungen Ratten, fand. Er ist daher geneigt, in diesem Falle eine natürliche Immunität der Ratten anzunehmen.

Auch von der Nasenschleimhaut und der Augenbindehaut aus gelingt, wie zuerst die Deutsche Kommission zeigte, eine tödliche Infektion. Wird eine Spur einer frischen Kultur vorsichtig mit einem Glasstabe auf die Nasenschleimhaut gebracht, so daß sicher keinerlei Verletzung erfolgen kann, so sterben die Tiere nach 3 Tagen an Pest (Halsdrüsenbubo, Milztumor mit zahlreichen Bacillen). Die Infektion gelingt also von der intakten Schleimhaut aus.

Batzaroff will bei Ratten und Meerschweinchen durch Einstreichen von Pestbacillen aus Agarkultur oder von Milzsaft an Pest gestorbener Tiere auf die Nasenschleimhaut mit Hilfe eines Glasstäbchens oder auch durch Bepinseln der äußeren Naseneingänge mit Bacillenmaterial primäre Pestpneumonie hervorgerufen haben. Wie die Versuche von Bandi, der die Arbeit von Batzaroff nachprüfte, zeigen, verbreitet sich indessen die Infektion auf dem Wege der Lymphbahnen; es entsteht ein primärer Bubo an den der Impfstelle benachbarten Lymphdrüsen und von da aus Allgemeininfektion.

Die Impfung auf die unverletzte Conjunctiva ist von großem praktischen Wert. Wenn man die Augenbindehaut mittelst eines in eine Reinkultur getauchten Glasstabes leicht berührt, so sterben die Ratten in 3—4 Tagen. Bei der Sektion finden sich geschwollene Halslymphdrüsen und die Erscheinungen der Pestseptikämie. Der Magen zeigt in manchen Fällen im Fundus zahlreichere kleinere und größere Hämorrhagien, ebenso das Jejunum, also die Erscheinungen der Fütterungspest. Offenbar gelangt das infektiöse Material von der Conjunctiva aus durch den Tränennasenkanal in die Nase und ruft entweder von hier aus oder weiter fortschreitend von der Maulhöhle aus Drüsenschwellungen und von da die tödlich verlaufende Pestseptikämie hervor. Nach den Untersuchungen von Römer führt vom Bindehautsack ein Weg in den tierischen Organismus, auf welchem außerordentlich günstige Bedingungen für die Aufnahme der Mikroorganismen in die Lymphbahnen gegeben sind. Diese Impfung wurde von der Deutschen Kommission mit Erfolg zur Isolierung der Pestbacillen aus Organen, sowie aus pestverdächtigen Exkreten (Darminhalt, Sputum) benutzt. Wiederholt gelang es auf diese Weise, eine tödliche Infektion hervorzurufen mit Material, das nur wenige Pestbacillen enthielt und Mäuse bei subkutaner Infektion nicht tötete. Kossel & Overbeck konnten diese Beobachtung bestätigen, doch gibt nach ihren Erfahrungen die später besprochene Impfung auf die rasierte Bauchhaut des Meerschweinchens noch sicherere Resultate.

Martini gelang es durch Inhalation, bei Ratten konstant primäre Pestpneumonie hervorzurufen. Die Tiere wurden mittelst eines von ihm konstruierten Inhalationsapparates, der ohne Gefahr für den Experimentator funktioniert, zum Inhalieren von Aufschwemmungen von Pestkulturen oder frischen Pestpneumoniesaftes gezwungen. Von 36 Ratten gingen 32 an primärer Pestpneumonie (fast stets in 3—4 Tagen) ein. Die Lungenherde waren bald lobulär, bald lobulär konfluierend, bald lobär; in denselben fanden sich zahlreiche

Pestbacillen, während Herzblut und Milz nur spärliche aufwiesen; es ist dies ein Hauptzeichen der primären Pestpneumonie.

Kolle & Martini beobachteten bei ihren ausgedehnten Tierversuchen wiederholt bei Ratten eine chronische Form der Pest, die auch schon von Albrecht & Ghon (zit. nach Albrecht) und später von Hata bei Ratten und Meerschweinchen nachgewiesen war. Es fanden sich bei Tieren, die monatelang vorher mit Pest infiziert waren, verkäste Bronchialdrüsen, derbe Indurationen der Lunge und abgekapselte Herde in den Submaxillardrüsen, in denen entwicklungsfähige und infektiöse Pestkeime nachweisbar waren. Nachdem das Vorkommen chronischer Rattenpest (s. Epidemiologie) auch in den Pestgegenden festgestellt ist, hat diese hochwichtige Rattenpestform besondere Bedeutung gewonnen.

Nach den Erfahrungen der Indischen Kommission sind die wichtigsten makroskopischen Zeichen natürlicher Rattenpest folgende: Vorhandensein eines Bubo (35 Proz.), allgemeine subkutane Kongestion mit Hämorrhagien unter der Haut und in den Organen, eine „granulierte" Leber, bei der die Oberfläche des Organs mit ganz kleinen weißen oder grauen Fleckchen besetzt ist und reichlicher klarer Erguß in die Pleura. (Gestalt und Aussehen der Milz war verschieden und kommt für die Diagnose erst in zweiter Linie in Betracht.)

Nach Leddingham (2. Bericht der Indischen Kommission) fanden sich histologisch bei „spontaner" Rattenpest folgende pathologisch-anatomischen Veränderungen: in frühen Stadien ausgedehnte, durch Ueberschwemmung mit Pestbacillen hervorgerufene Hämorrhagien, zugleich Blutfülle in den Sinus der Milzpulpa und nekrotische Herde um die Knötchen. Bei älteren Fällen trat die Bildung umschriebener Abszesse auf, begleitet von einer starken Reaktion seitens der Plasmazellen; im Innern den Knötchen fanden sich nur selten Bacillen. In der Leber sah man die herdförmigen Nekrosen häufig so zahlreich, daß gesundes Lebergewebe nur noch in geringem Umfange erhalten war. Bacillen fanden sich fast stets in den Kapillaren innerhalb dieser Herde. In einigen Fällen waren freie Bacillen nicht nachweisbar, dagegen in den Endothelzellen, die für die Vernichtung der Bacillen besonders in Betracht zu kommen schienen. In der Umgebung der nekrotischen Herde wurden Riesenzellen vom Langerhansschen Typus beobachtet.

In Indien hat man außer der Hausratte (Mus rattus), der Wanderratte (Mus decumanus) und der Dachratte (Mus alexandrinus) auch die indische rote Ratte (Mus rufescens), eine der Dachratte nahestehende Varietät, und Feldratten (mit Ausnahme der Moschusratte) an der Pestepidemie teilnehmen sehen (zitiert nach Sticker). Ueber die Bedeutung der einzelnen Rattenarten bei der Verbreitung der Pest s. Kap. Epidemiologie.

Waldratte. In Kalifornien gibt es eine von der Wanderratte durchaus verschiedene Rattenart mit mehreren Varietäten. Von dieser Nagetierart (Neotoma albigula angusticeps) wurde zum ersten Mal 1909 ein mit Pest behaftetes Exemplar gefangen (Rucker, McCoy). Laboratoriumsimpfungen von McCoy & Smith ergaben, daß Infektionen bei diesen Tieren erfolgreich sind.

Meerschweinchen. Die Meerschweinchen sind, wie die Untersuchungen von Albrecht & Ghon zeigten, für die diagnostische Im-

pfung sehr brauchbar. Bei der subkutanen Infektion kleinster Mengen von Pestbakterien findet man bei akutem Verlauf (2—3 Tage) um die Infektionsstelle ein hämorrhagisches Exsudat mit sulzigem, oft von Blutungen durchsetztem Oedem. Die regionären Lymphdrüsen sind geschwellt und in hämorrhagisch infiltriertes Bindegewebe eingebettet; sie enthalten massenhafte Pestbacillen. Die Milz ist sehr stark vergrößert und mit zahlreichen kleineren oder größeren (bis zu Stecknadelkopfgröße) miliaren Knötchen durchsetzt, die vollkommen den kleinsten nekrotischen Herden der Pseudotuberkulose ähneln. Diese Pestknötchen enthalten massenhaft in kleinzelliges Infiltrat eingelagerte Pestbacillen, die je nach dem Stadium der Krankheit teils typische Polfärbung, teils Involutionsformen bilden. Die Züchtung ergibt eine Reinkultur von Pestbacillen. Auch in der Leber und in der Lunge findet man zahlreiche gelbe punktförmige Nekrosen mit Pestbacillen. Beim chronischen Verlauf, z. B. bei Verimpfung von wenig virulentem Material, erfolgt eine starke Schwellung der Lymphdrüsen, die indessen häufig in Resorption und Heilung übergehen kann. Manchmal sterben die Tiere erst nach Wochen an Marasmus, wohl infolge der durch die Krankheit zurückgebliebenen Vergiftung; wenigstens zeigen sich in solchen Fällen die Organe steril.

Von größter diagnostischer Bedeutung ist die kutane Infektion. Verreibt man pestbacillenhaltiges Material auf einer rasierten oder enthaarten Hautstelle an der Bauchhaut, so tritt eine zum Tode führende Infektion ein. Diese Infektion kommt zustande von blutenden oder nicht blutenden Stellen der Haut aus; sogar schon ein leichtes Einreiben von ganz kleinen Mengen von Pestmaterial auf behaarte und nicht rasierte, makroskopisch anscheinend intakte Stellen erzeugt tödliche Allgemeininfektion. Albrecht & Ghon hatten mit dieser Methode niemals einen Mißerfolg. Bei den geimpften Tieren entsteht nach Kolle eine entzündliche Veränderung in der Gegend der Impfstelle, es kommt zu einer leichten Rötung, und die Haut hebt sich in kleinen Bläschen ab, die in der Mitte eine leichte Vertiefung zeigen können, wie man sie bei Vaccinepusteln findet; in diesen Pusteln lassen sich Pestbakterien durch Kultur und Tierimpfung nachweisen; nach wenigen Tagen bildet sich eine starke Schwellung der regionären Lymphdrüsen und in 4—5 Tagen tritt der Tod ein. Bei der Sektion findet man eine starke hämorrhagische oder eitrig-nekrotische Infiltration in dem Unterhautbindegewebe und neben der Stelle der Einreibung. Die regionären Lymphdrüsen sind typische primäre Bubonen, die von starkem entzündlichen Oedem umgeben sind und ungeheure Mengen von je nach dem Stadium der Krankheit mehr oder weniger deformierten Bacillen enthalten. Oft entstehen infolge der Lymphgefäßverteilung von einer Infektionsstelle aus zugleich zwei oder mehrere primäre Bubonen. Der Befund an den Inneren Organen (Milz, Leber, Lunge) ist derselbe wie bei der subkutanen Infektion. Oft ist auch hier der Verlauf ein chronischer und die Tiere gehen erst nach 3—4 Wochen an Pestmarasmus zugrunde (s. Abbildg. Taf. VII).

Von Albrecht & Ghon wurde die kutane Impfung empfohlen zur Isolierung von vereinzelten Pestbakterien aus Gemischen, z. B. Faeces oder aus faulenden Flüssigkeiten oder aus faulenden Leichenteilen, wo meist die Kultur versagt, da die Pestbacillen der Konkurrenz der saprophytischen Bakterien unterliegen. Bei vergleichenden Untersuchungen von Kolle zeigte sich diese Methode der Impfung in die Conjunctiva von Ratten im allgemeinen überlegen. In zahlreichen Versuchen gelang

der Nachweis von Pestbacillen aus Fäulnisgemischen und auch aus Faeces. Da die saprophytischen Bakterien und die Bakterien der Darmflora bei Verreibung auf der rasierten Haut keine pathologischen Veränderungen erzeugen, so gelingt hierdurch die Trennung der Pestkeime von den begleitenden Mikroorganismen. Von den zur Gruppe der hämorrhagischen Septikämie gehörigen Bakterien töten nach Fritsche nur die Pestbacillen Meerschweinchen bei kutaner Impfung. Auch finden sich nach Martini bei den mit diesen Bakterien kutan geimpften Tieren niemals die für die Pest so charakteristischen pathologischen Veränderungen (ausgedehnte, hämorrhagische, primäre Bubonen und die starke mit Knötchenbildung einhergehende Milzschwellung). Der Tod der Tiere tritt bei dieser Methode allerdings nicht vor dem 4. oder 5. Tage, oft noch später ein, so daß in der Praxis die Stellung der Diagnose sehr verzögert wird. Nach Martini kann man aber aus den meist schon 24—48 Stunden nach der Einreibung auftretenden Bubonen in der hinteren Schenkelbeuge mittels Pravazspritze etwas Saft aufziehen, in dem sich Pestbacillen nachweisen lassen. Dadurch ist eine Beschleunigung der Diagnose möglich. Zur sicheren Feststellung werden dann noch mit dem Bubonensaft Agarplatten und Agarröhrchen besät, sowie Ratten intraperitoneal infiziert. Mittels dieser Methode der Bubopunktion gelingt es auch sehr schwach und avirulente Keime, wie sie z. B. in faulen Kadavern von Pestratten vorkommen können, nachzuweisen.

Bei der intraperitonealen Verimpfung genügen kleinste Mengen von virulenten Pestbacillen oder Pestblut, um die Tiere in 24—36 Stunden zu töten. In dem Peritoneum findet sich ein sehr reichliches, fadenziehendes Exsudat, das massenhaft Pestbacillen enthält. Bitter lenkte zuerst die Aufmerksamkeit auf diese Impfung und Gotschlich fand dieselbe sehr brauchbar, insbesondere zur Isolierung von Pestbacillen bei Lungenpest. Sind die Pestbacillen im Impfmaterial nur in verschwindend geringen Mengen vorhanden, so stirbt das Tier zuweilen erst nach mehreren (bis zu 8) Tagen. Bei solch protrahiertem Verlauf bietet die Sektion oft nichts Charakteristisches mehr, und selbst ein Ausstrichpräparat der Peritonealflüssigkeit zeigt nur wenige oder selbst gar keine Pestbacillen. Gotschlich impfte in solchen Fällen dieses Exsudat einem zweiten Meerschwein ein und wiederholte nach dessen Tode dieses Verfahren nochmals; im Exsudat des letzten Tieres fanden sich dann Pestbacillen in reichlicher Menge. Auch ist es nach Gotschlich zweckmäßig, nicht erst den Tod des Tieres abzuwarten, sondern schon am lebenden Tier 24—48 Stunden nach der Impfung mittelst Issaeffscher Kapillaren Proben aus der Bauchhöhle zu entnehmen; man erhält so leichter ein von Saprophyten nicht verunreinigtes Ausgangsmaterial für Kulturen. Manchmal findet man die Bauchhöhle des Tieres schon 12 Stunden vor dessen Tode, wenn es äußerlich noch gar nicht abnorm erscheint, ganz erfüllt von Pestbacillen und kann so die Diagnose wesentlich abkürzen.

Die Infektion per os führt bei Meerschweinchen nicht immer zum Tode. Bei Versuchen von Kolle starben z. B. von 12 gefütterten Tieren 6 an Pest; sie zeigten submaxillare Bubonen. Die Infektion erfolgt also auch hier, wie bei den Ratten, von den obersten Teilen des Digestionstractus aus. Selten ist der Darm allein die Eingangspforte. In solchen Fällen findet man dann im Dünndarm mehrere oft mehr als erbsengroße knötchenartige Gebilde, die entweder stark hämorrhagisch infiltriert oder im Zentrum nekrotisiert sind. Die Mesenterialdrüsen sind geschwollen und zu wahren Bubonen verwandelt. Auch Sata hatte bei der Infektion per os keine konstanten Erfolge; bei den tödlich verlaufenden Fällen zeigten sich typische Herde im Darm (markige Schwellungen und zellige Infil-

tration der Peyerschen Plaques). Fornari fand die Infektion per os dann unsicher, wenn den Tieren bei gefülltem Magen Pestbacillen injiziert wurden.

Bei der Einspritzung von größeren Mengen von Pestkulturen in das Maul bzw. in die Schleimhaut der Nase erkrankten in Versuchen von Kolle von 6 Meerschweinchen 1 an primärer Pestpneumonie, 2 an Bubonenpest, bei einem Tier entwickelte sich primäre Darmpest und die übrigen zwei Tiere blieben gesund. Bei Einstreichung von infektiösem Material in die Augenbindehäute erfolgte gleichfalls der Tod nicht bei allen Tieren; von 10 so infizierten Tieren erkrankten 7 mit primärem Bubo und nachfolgender Sepsis.

Batzaroff will durch Einbringen von Pestkulturen oder Milzsaft eines an Pest eingegangenen Tieres auf die Nasenschleimhaut mit Hilfe eines Glasstäbchens bei Meerschweinchen konstant eine primäre Pestpneumonie hervorgerufen haben, doch ist diese Angabe wenig wahrscheinlich nach den Versuchen von Bandi, welcher niemals bei der Naseninfektion eine primäre Lokalisation der Pest in den Lungen beobachtete. Die Infektion verbreitet sich vielmehr, wie auch die Versuche von Kolle zeigen, in erster Linie auf dem Wege der Lymphbahnen und verallgemeinert sich, in den Lungen Hämorrhagien und Infarkte als sekundäre Erscheinungen herbeiführend. Man findet überhaupt oft bei Sektionen sekundäre Pneumonien lobulär-hämorrhagischer Natur, doch ist dieselbe höchstwahrscheinlich eine Giftwirkung, da diese Partien meist wenig oder gar keine Bacillen enthalten, während bei primärer Lungenpest die Lunge mit diesen vollgestopft ist. Nach Batzaroff kann man auch von anderen Schleimhäuten aus eine tödliche Pestinfektion hervorrufen, also außer der Nasen-, Conjunctival- und Maulschleimhaut auch von der Darm-, Rektal- und Vaginalschleimhaut.

Sehr interessante pathologische Befunde findet man bei der intraperitonealen Injektion von schwach virulenten Kulturen, die subkutan höchstens eine lokale Drüsenschwellung hervorrufen. Wie Albrecht & Ghon, sowie Kolle gezeigt haben, entwickeln sich im Peritoneum an der Leber- und Milzoberfläche, sowie am Netz geschwulstartige Auflagerungen, ähnlich den chronischen Granulationsgeschwülsten, die bei der mikroskopischen Untersuchung sich voll von Pestbakterien erweisen. Die durch diese chronische Form der Pest unter Abmagerung gestorbenen Tiere zeigen ähnliche Verhältnisse, wie sie sich bei Aktinomykose oder auch bei Rotz finden. Die schwach virulenten Pestkulturen sind also imstande, Veränderungen hervorzurufen, die in die Gruppe der chronischen Infektionsgeschwülste gehören. Bei Verfütterung und bei Einspritzung in das Maul oder Einbringung auf die Nasenschleimhaut entfalteten diese avirulenten Kulturen in den Versuchen von Kolle keine pathogenen Eigenschaften, dagegen erwiesen sie sich bei der kutanen Infektion selbst bei Verwendung kleinster Kulturmengen noch höchst infektiös.

Mäuse. Sie sind in etwas geringerem Grade für Pest empfänglich als die Ratten. Graue Mäuse verhalten sich bezüglich der Empfänglichkeit ebenso wie weiße. Bei einfacher subkutaner Impfung kleinster Mengen infektiösen Materials sterben die Tiere in der Regel nach 3—5 Tagen an Sepsis. Von der Infektionsstelle aus bildet sich

ein hämorrhagisches Infiltrat mit Drüsenschwellung. Im Blut, sowie in der meist geschwellten und blutreichen Milz finden sich massenhaft Pestbacillen. Manchmal verzögert sich der Tod bis zum 6. und 7. Tage und man kann dann besonders schön die Entstehung der Bubonen beobachten. Wenn z. B. die Impfung in die Haut der Schwanzwurzel erfolgt, so schwellen die Leistendrüsen an und können Linsen- bis Erbsengröße erreichen. Diese Bubonen sehen auf dem Durchschnitt rot marmoriert aus und enthalten in der Regel große Mengen von Pestbacillen. Bei den Versuchen der Deutschen Kommission haben in ganz vereinzelten Fällen Mäuse die subkutane Infektion mit virulenten Pestreinkulturen, ohne zu erkranken, überstanden. Negative Impfresultate sprechen hier also nicht sicher gegen das Vorhandensein von Pest. Namentlich werden die Resultate unsicher bei Verwendung von nicht ganz virulenten Kulturen. Besonders wichtig ist die Beobachtung von Kolle & Martini, daß ein Teil der Mäuse bei Verwendung wenig virulenter Kulturen nach längerer Zeit, nach 10 bis 20 Tagen, plötzlich an Pestsepsis eingeht, ohne vorher anscheinend erkrankt gewesen zu sein. Für diagnostische Impfungen sind daher Mäuse wenig geeignet und es empfiehlt sich, hierfür stets Meerschweinchen und Ratten zu benutzen.

Bei Verfütterung von Pestbacillen sterben die Mäuse nicht konstant, nach den Versuchen von Kolle nur in 50 Proz. Die Resultate der Deutschen Kommission waren noch ungünstiger; wiederholt wurden von Pestbacillen wimmelnde Kadaver der an Pest gestorbenen Mäuse gesunden weißen Mäusen zum Fressen vorgeworfen, ohne daß eine tödliche Infektion eintrat.

Nach Kossel & Overbeck starben dagegen graue Hausmäuse prompt innerhalb von 3 Tagen nach Verfütterung von Pestkadavern unter Auftreten von mit Hämorrhagien durchsetzten Schwellungen der Darmfollikel, die eine beachtenswerte Aehnlichkeit mit den Darmveränderungen beim Mäusetyphus der Feldmäuse zeigten. Bei den Versuchen von Kolle zeigten von 80 der Fütterungspest erlegenen Mäusen nur zwei Herde im Darm, ohne daß eine Veränderung der submaxillaren Drüsen im Sinne eines primären Bubo stattgefunden hätte. In diesen beiden Fällen waren auch die Mesenterialdrüsen wie bei einem primären Bubo vergrößert, mit zahlreichen Blutungen durchsetzt und enthielten zahlreiche Pestbacillen. In den anderen Fällen dagegen waren, ähnlich wie bei der Fütterungspest der Ratten, die Pestbacillen von der Schleimhaut des Maules in die Lymphwege und von da in die submaxillaren Drüsen gelangt und hatten dort die ersten pathologisch-anatomischen Veränderungen gesetzt. Unter natürlichen Verhältnissen ist für diese Infektionsweise häufig Gelegenheit gegeben, da auch die Mäuse wie die Ratten die Gewohnheit haben, die gefallenen Tiere anzunagen, wobei sehr leicht die Pestbacillen in kleine Verletzungen der Schleimhaut des Maules eindringen können. Bei Einspritzung von Pestbakterien ins Maul starben in den Versuchen von Kolle von 9 Tieren 4 an primärer Pestpneumonie, bei 2 Tieren fand sich ein primärer Bubo in der Submaxillargegend und 3 Tiere blieben gesund. Mittels Inhalation konnte Martini bei Mäusen eine Pneumonie hervorrufen, doch kam es auch öfters zu Septikämie.

Eichhörnchen. Die indischen Eichhörnchen starben sowohl nach der subkutanen Impfung wie nach Verfütterung von Pestkulturen

(Deutsche Kommission). Auch spontane Erkrankungen an Pest wurden in Indien bei Eichhörnchen festgestellt (Indische Kommission).

Erdhörnchen. Nach Untersuchungen von McCoy & Smith ist in Kalifornien außer dem Erdhörnchen (Citellus beecheyi) auch das Felseneichhörnchen (Citellus grammurus) sehr empfänglich für Pest. Die nach Pestinfektion bei den „ground squirrels" (Citellus beecheyi) aufgefundenen Veränderungen sind nach McCoy folgende: Vergrößerung der Milz, käsige und eitrige Herde in der Leber und Lunge, hin und wieder Abszesse in den Nieren, vor allem Bubonen, die meist eitrig, seltener käsig sind. Die Pest verläuft bei den Erdhörnchen subakut oder chronisch. Es kommen alle Formen von leichter eitriger Entzündung einer Lymphdrüse bis zu ausgedehnten nekrotischen Prozessen des Lymphdrüsensystems und der inneren Organe vor.

Auch das Ziesel (Callospermophilus chrysodeirus), ein naher Verwandter des kalifornischen Erdhörnchens und das Wiesel (Putorius xanthogenys) sind nach McCoy für Pest ziemlich empfänglich, ebenso der Präriehund (Cynomys ludoviciana arizonensis) (McCoy & Smith).

Der **Tarabagan** (Arctomys bobac), das sibirische Murmeltier, erkrankt an einer Seuche, die nach den neuesten Befunden Zabolotnys als Pest bakteriologisch erwiesen ist (siehe Kap. VI). Nach le Dantec sollen die Pestbacillen im Bobak, der Winterschlaf hält, überwintern.

Kaninchen. Kaninchen sind für Pestinfektion weit weniger empfänglich als Meerschweinchen und Ratten, doch erliegen sie in in der Regel nach subkutanen Impfungen; der pathologisch-anatomische Befund bietet das gewöhnliche Bild der Pestseptikämie. Für die Infektion von den Schleimhäuten aus und per os sind sie wenig empfänglich. Nach Kolle sind junge Kaninchen empfänglicher für die kutane Infektion, die Tiere sterben mit Bildung von Bubonen und nachfolgender Sepsis, auch Knötchen finden sich manchmal in der Milz. Ausgewachsene Kaninchen widerstanden dieser Infektionsweise. Bei den von Souza, Arruda und Pinto auf Terceira angestellten Versuchen sollen sich Kaninchen als sehr empfänglich für Pest erwiesen haben.

Alle bisher genannten Tiere gehören zur Ordnung der **Nagetiere**; sie haben im allgemeinen alle als sehr zugänglich für Pestinfektionen zu gelten.

Von den übrigen Säugetieren sind Infektionen mit Pest bei den Robben, Walen, Zehnarmen und Schnabeltieren (Pennipedia, Cetacea, Edentata bzw. Monotremata) nicht bekannt. Dagegen ist bei andern Ordnungen dieser Tierklasse, speziell bei Affen, eine hohe Pestempfänglichkeit vorhanden. Außer an Affen wurden besonders bei den „Haustieren" und den „Rattenfängern" zum Teil sehr umfangreiche Untersuchungen über ihre Pestempfänglichkeit vorgenommen.

Affen. Eingehende Versuche wurden insbesondere von der Russischen (Wyssokowitz & Zabolotny) und der Deutschen Kommission angestellt. Die Versuche mit Affen sind auch für die menschliche Pathologie deshalb von großer Bedeutung, da das Verhalten dieser Tiere gegen Pest mit Rücksicht auf den ganzen Krankheitsverlauf und die pathologisch-anatomischen Veränderungen Analogien mit der

Menschenpest darbieten. Die zwei in Bombay zur Verfügung stehenden Affenspecies, der braune Macacus (Macacus radiatus) und eine größere graue langhaarige Art (Semnopithecus entellus) zeigten in der Empfänglichkeit ganz beträchtliche Unterschiede, die letzteren waren viel empfänglicher als die ersteren. Bei den Makaken gelang eine tödliche subkutane Infektion noch mit $^1/_4$ Oese einer Pestkultur innerhalb von 3 bis 4 Tagen. Es zeigt sich ein primärer Bubo der regionären Lymphdrüsen und von der Infektionsstelle ausgehend ein ausgedehntes sulziges Oedem, welches fast den halben Umfang des Rumpfes einnahm und massenhaft Pestbacillen enthielt, außerdem war die Milz stark geschwellt und dunkelbraunrot. In einer Reihe von Fällen fanden sich punktförmige Hämorrhagien auf der Schleimhaut des Magens und des Darmes. Bei Injektion von kleineren Kulturmengen ($^1/_{100}$ Oese) wurden die Tiere nur leicht krank unter Bildung einer Schwellung der regionären Drüsen bis zu Erbsengröße und eines kleinen Infiltrates, das bald zurückging. Bei der intraperitonealen Infektion genügten kleinste Mengen, um mit Sicherheit in kurzer Zeit (36 Stunden) den Tod herbeizuführen. Die Infektion per os gelang sicher; wie bei den Ratten und Meerschweinchen geht dabei die Infektion meist von der Maulschleimhaut oder vom Maul und Darm aus. Einmal ging in den Versuchen von Albrecht & Ghon die Infektion vom Dickdarm aus. In einem Falle gelang es Albrecht & Ghon eine primäre Pestpneumonie beim Macacus hervorzurufen. Die Infektion erfolgte beim Einträufeln bacillenhaltiger Flüssigkeit ins Maul, während welcher Manipulation das narkotisierte Tier zufällig hustete. Der Tod trat nach 10 Tagen ein. Polverini rief durch Injektion von Pestbacillen in die Luftröhre Pestpneumonie hervor. Ebenso wie bei der künstlichen Pneumonie der Ratten ließ sich die Virulenz der Bacillen durch diesen Infektionsmodus bedeutend steigern und die dabei gewonnenen Kulturen erlangten die Eigenschaft, auch bei subkutaner Infektion bei Tieren, wenigstens in einem gewissen Prozentsatz der Fälle, Pneumonie hervorzurufen.

Die andere Affenart, Semnopithecus entellus, ist für Pest außerordentlich empfänglich. Nach subkutaner Impfung kleinster Mengen ($^1/_{100}$ bis $^1/_{1000}$ Oese) sterben die Tiere an Pestseptikämie. Nach den Versuchen von Wyssokowitz & Zabolotny genügt bei diesen Tieren ein einfacher Stich mit einer in Pestkultur getauchten Nadel in die Palma manus oder Planta pedis zur tödlichen Infektion; allerdings dauert der Krankheitsverlauf bei dieser Impfung oft etwas länger (3 bis 10 Tage). In den nächsten Lymphdrüsen bildet sich ein Bubo; eine lokale Reaktion der Impfstelle bleibt dagegen aus; so daß ein völliges Analogon zu den Erkrankungen beim Menschen besteht. Auch spontane Pestinfektionen, zum Teil gehäuft, wurden bei Affen mehrfach beobachtet (Simond, Clemow, Zupitza, Hankin, Kolle und Otto).

Hunde zeigten sich bei Versuchen der Deutschen Kommission wenig empfänglich. Bei subkutaner Infektion reagierten die Tiere gar nicht oder nur mit geringen Temperaturschwankungen; Albrecht & Ghon fanden dagegen doch eine gewisse Empfänglichkeit für subkutane und intraperitoneale Einverleibung der Pestbacillen. Auf Verfütterung selbst großer Mengen vollvirulenten Materials reagierten die Tiere aber gar nicht, trotzdem ließen sich in den Faeces eines gefütterten Hundes mit Hilfe der Einreibungsmethode vollvirulente

Pestbacillen nachweisen. Es können also auch nicht pestkranke Tiere, wenn sie Pestmaterial gefressen haben, Pestbacillen im Kot ausscheiden. Bei der intraperitonealen Injektion von Pestbacillen beobachtete Gotschlich ein rasches Zugrundegehen der Bakterien (in 1 Stunde mikroskopisch, in $4^1/_2$ Stunden kulturell nicht mehr nachweisbar). Auch Souza, Arruda & Pinto fanden, daß Hunde nur bei sehr großen Dosen für Pest empfänglich sind, so daß eine Ansteckung in Praxis kaum zu fürchten ist.

Katzen. Bei kutaner und subkutaner Infektion bekamen Hauskatzen nach den Versuchen der Deutschen Kommission eine schwere fieberhafte Erkrankung, die schließlich aber in Genesung überging. Nach Albrecht & Ghon tritt bei Verfütterung in der Regel ein Bubo der submaxillaren Drüsen auf, entweder bleibt die Erkrankung lokal, oder das Tier erliegt einer sich anschließenden Allgemeininfektion. Auch Pestmarasmus im Anschluß an einen Halsbubo wurde beobachtet. In den Versuchen von Kolle erkrankten von 4 gefütterten Katzen 2, die am 7. Tage starben. Bei der Sektion der einen Katze zeigte sich primäre Schwellung der Halslymphdrüsen und die Zeichen der Septikämie. Bei der anderen Katze fanden sich mehrere hämorrhagische Herde im Dünndarm vor, entsprechend den Peyerschen Plaques, und in den Mesenterialdrüsen primäre Bubonen. In beiden Fällen waren in den Drüsen, im Blute und in der Milz vollvirulente Pestbacillen. Von zwei Katzen, die mit je einer toten, an Pest gestorbenen Ratte gefüttert waren, erkrankte und starb die eine an Pestsepsis unter Bildung eines primären Bubo in der Submaxillargegend. Die andere Katze zeigte am 8. Tage außer Freßunlust Ausfluß aus beiden Nasenlöchern, in denen virulente Pestbacillen nachweisbar waren. Die Katze ging nicht zugrunde, sondern erholte sich wieder nach schwerer Erkrankung und nachdem sie sehr abgemagert war. Am 30. Tage nach der Infektion wurde sie getötet, es konnten aber weder pathologische Veränderungen noch Pestbacillen nachgewiesen werden. Die Tatsache, daß Hauskatzen für Verfütterungsinfektionen empfänglich sind, ist von der größten Bedeutung, da es nicht ausgeschlossen ist, daß diese Tiere pestkranke oder an Pest eingegangene Mäuse und Ratten fressen. Tatsächlich wurden Spontaninfektionen vereinzelt beobachtet. Im Kot solcher Tiere können, auch wenn sie anscheinend gesund bleiben, virulente Pestbacillen vorkommen. Hunter beobachtete bei einer in Hongkong ausgebrochenen Epidemie, daß die zur Jagd auf pestkranke Ratten verwendeten Katzen erkrankten und starben, und zwar zeigte sich die Pest in akuter und chronischer Form. Bei den ersteren traten die Krankheitserscheinungen innerhalb 24 Stunden auf, wäßrige Durchfälle und Erbrechen, rasche Abmagerung, aufgetriebenes Abdomen; gegen Ende der Krankheit große Schwäche und Paralyse der Extremitäten. Tod in 2—6 Tagen. Bei der Obduktion fanden sich Bubonen besonders am Nacken und Mesenterium, Petechien an der Oberfläche des Bauchfelles, Blutungen in der Magenschleimhaut, deutlich vergrößerte Mesenterialdrüsen, in dem manchmal nekrotischen Gewebe unzählige Pestbacillen. Bei der chronischen Form fand sich starke Abmagerung, Pestmarasmus, Bubonen an verschiedenen Stellen, besonders am Nacken, umgeben von Infiltrationen; diese brachen auf und entleerten dicken rahmigen Eiter. Die kranken Tiere können also eine Rolle bei der Verbreitung der Pest spielen. Die Infektion der

Katzen erfolgt wahrscheinlich durch das Fressen infizierter Ratten und Mäuse; sie ist deshalb epidemiologisch von Bedeutung. Auch im Tierexperiment konnten Katzen nur durch Fütterung, nie durch Impfung infiziert werden. Im Gegensatz zu Hunter fanden Kawamura & Murata bei 2 spontan infizierten Katzen keine Veränderungen des Verdauungstractus. Die eine tot aufgefundene Katze zeigte geschwollene Halsdrüsen und Pestpneumonie, die andere erkrankte an Pestkarbunkel am Vorderstern und an Augenlidpest. Bei der Sektion wurde Halsdrüsenpest, Pestpneumonie und Metastasenbildung in Lunge, Leber und Milz gefunden. Auch Toyama berichtet, daß (nach Versuchen in Japan) die Katzen für Pest empfänglich sind; das gleiche Resultat hatten Souza, Arruda & Pinto, die bei den Katzen häufig die Halsdrüsen befallen fanden. Von Buchanan, Robert Koch und Kitasato wird dagegen die Empfänglichkeit der Katzen für die Pest nicht besonders hoch angeschlagen, so daß sie die Katzen zur Rattenvernichtung empfehlen.

Die Ichneumonratten, zur Familie der Schleichkatzen gehörig, sind für subkutane Impfung sehr empfänglich, ebenso für die Infektion per os. Hierbei erfolgte die Infektion nach den Versuchen der Deutschen Kommission von der Maulschleimhaut aus.

Frettchen, die ebenfalls vielfach zur Rattenvertilgung benutzt werden, erkranken nur auf große Dosen (Souza, Arruda & Pinto), da sie aber Blut saugen, sind sie nach Ansicht der Autoren für Rattenfang nicht empfehlenswert.

Nach Untersuchungen der Oesterreichischen Kommission erkranken Hyänen und Schakale nur bei intraperitonealer Impfung, nicht nach Fütterung an Pest, während nach der Indischen Kommission Schakale, welche Pestleichen fressen, bisweilen an Pest erkranken sollen.

Nach Gosio sind die Fledermäuse sehr empfänglich für die Pest und können teils direkt, teils indirekt durch die vielen auf ihnen lebenden Parasiten die Pest übertragen. Im Gegensatz zu Gosios Versuchen an Vesperugo noctula, die er bei subkutaner Impfung als für Pestbacillen sehr empfänglich fand, hat Ohwada nachgewiesen, daß japanische Fledermäuse (Vesperugo abrarmus), welche in Japan überall vorkommen, gegen die Pest bei kutaner und subkutaner Impfung unempfänglich sind. Nur bei intraperitonealer Impfung von größeren Mengen Pestbacillen ($^1/_{10}$—1 Oese) sterben die Fledermäuse in 1—2 Tagen. Im Herzblut waren Pestbacillen vorhanden. Gegen Fütterung waren die Tiere völlig refraktär, aber in den Stühlen wurden virulente Pestbacillen gefunden. Toyama gibt an, daß Fledermäuse gegen Pest empfänglich sind.

Die Spitzmäuse sind nach Beobachtungen in Formosa (1904) gleichfalls für Pest empfänglich (s. Sticker).

Schweine. Wilm beobachtete bei der Epidemie in Hongkong spontane Pestinfektionen bei Schweinen und es gelang ihm auch, durch Verfütterung bei diesen Tieren eine tödliche Infektion hervorzurufen; es ist allerdings sehr auffällig, daß bei den Tieren, die meist spät, erst nach 40 Tagen, starben, noch ganz akute Veränderungen nachweisbar waren. Die Deutsche Kommission und später die indische Kommission fanden die indische Schweinerasse fast völlig unempfindlich gegen subkutane Infektion; di Mattei beobachtete bei den Schweinen in Italien — ähnlich wie Lowson in

Hongkong — einen gewissen Infektionserfolg (vorübergehende Erkrankung, während der in den Sekreten und Exkreten der Tiere Pestbacillen nachzuweisen waren). Albrecht & Ghon fütterten junge Schweine verschiedener, bei uns einheimischer Rassen (darunter auch feiner englischer) wochenlang mit großen Mengen pestbacillenhaltigen Materials, einige Male unter Beimengung von Glasscherben, vollkommen erfolglos. Vom Peritoneum aus erwiesen sich Schweine dagegen empfänglich. Nach diesen Untersuchungen erscheint eine Spontaninfektion der Schweine wenig wahrscheinlich. Auch neuere Experimente von Souza, Arruda & Pinto ergaben, daß diese Tiere für Pest unempfänglich sind.

Rinder besitzen nach den Untersuchungen der Deutschen Kommission und von Gosio geringe Empfänglichkeit gegen Pest. Nach subkutaner Injektion einer ganzen Agarkultur erkrankten die Tiere leicht unter Fieber und einer lokalen Schwellung der Injektionsstelle ohne Drüsenschwellung, erholten sich aber bald wieder. Spontaninfektionen sind also unwahrscheinlich. Dieser Befund ist deshalb von Bedeutung, da man Furcht hatte, daß durch rohe Rindshäute die Pest eingeschleppt werden könnte und deshalb Einfuhrverbote erließ. Auch neuere Untersuchungen der Indischen Kommission an Kälbern und von Souza, Arruda & Pinto an Rindern ergaben Unempfindlichkeit dieser Säugetiere für Pest.

Bei Schafen entstand nach subkutaner Einspritzung einer frischen Pestkultur rasch Temperatursteigerung; an der Injektionsstelle bildete sich eine teigige Schwellung, die in Abszedierung überging; im Eiter fanden sich massenhaft Pestbacillen in Reinkultur. Beide Tiere erholten sich langsam wieder (Deutsche Kommission).

Ziegen reagierten mit hohem Fieber; an der Injektionsstelle bildeten sich Abszedierungen, ohne daß im Abszeß Pestbacillen nachzuweisen waren (Deutsche Kommission).

Die Wiederkäuer scheinen also eine geringe Empfänglichkeit für Pest zu besitzen, so daß sie bei der Verbreitung der Pest keine Bedeutung besitzen dürften.

Allerdings berichtet Sticker, daß im Anschluß an eine Pestepidemie unter den Meerschweinchen im zoologischen Garten in Sydney 1902 eine Antilope und in Bangalor 1896 ein Hirsch spontan an Pest erkrankten und zugrunde gingen.

Pferde sind nach der Deutschen Kommission gleichfalls wenig empfänglich; subkutane Einspritzung einer ganzen vollvirulenten Pestkultur hatte nur eine mäßige lokale Reaktion und ein mehrtägiges Fieber zur Folge. Yersin beobachtete nach subkutaner Injektion von $^1/_4$ Agarkultur heftiges Fieber (während 48—60 Stunden) mit großem Tumor an der Impfstelle, der in Abszeßbildung überging.

Im zoologischen Garten in Sydney sollen nach Sticker im Jahre 1902 auch Känguruhs im Anschluß an die Meerschweinchenpest eingegangen sein.

Vögel sind anscheinend völlig immun gegen Pest. So gelang es London nicht, Tauben, Enten, Hühner und Singvögel zu infizieren trotz gleichzeitiger Anwendung schädigender Einflüsse (Hunger und Frost). Giaxa & Gosio fanden dagegen, daß Tauben und Sperlinge, wenn man sie hungern läßt, für das Pestvirus empfänglich werden. Nach Nuttall sind Sperlinge überhaupt empfänglich für Pest.

Bei den Versuchen der Deutschen Kommission erwiesen sich Tauben, Hühner und Gänse gegenüber der Infektion in den Brustmuskel unempfänglich. (Bei einer in dem Europäerviertel von Bombay ausgebrochenen Hühnerseuche handelte es sich um Infektion mit Hühnercholerabacillen.) Auch nach Albrecht & Ghon sind Hühner den verschiedensten Infektionsmethoden gegenüber resistent. Aasgeier, die in Bombay in den „Türmen des Schweigens" zahlreiche Pestleichen fraßen, sind gleichfalls unempfänglich, sie zeigten auf intravenöse, intrathorakale und intrapulmonale Injektion keine Reaktion. Bei Tauben gelang es Albrecht & Ghon, bei intravenöser und intraperitonealer Injektion größerer Kulturmengen eine tödliche Allgemeininfektion zu erzielen, die natürliche Resistenz der Taube wäre demnach keine absolute. Demgegenüber wiesen Kossel & Overbeck darauf hin, daß man bei den in diesen Versuchen verimpften großen Mengen nicht auf eine auch nur mäßige Empfänglichkeit der Tauben schließen darf. Jedenfalls läßt sich durch die Taubenimpfung eine Unterscheidung der Pestbacillen von den Hühnercholerabacillen leicht ermöglichen. Nach neueren Untersuchungen von Bannermann und Kápadiâ (zitiert nach Schuberg & Manteufel), sowie von Souza, Arruda & Pinto auf den Azoren sind Vögel (Tauben, Enten, Hühner, Kapaunen) für Pest unempfänglich.

Bei Schlangen, Eidechsen und Fröschen versuchten Albrecht & Ghon die Infektion per os, subkutan und intrathorakal, jedoch ohne Erfolg. Devell fand dagegen, daß Frösche (Rana temporaria) der Pestinfektion zugänglich sind. Mit Pestkulturen oder mit Organen an Pest erlegener Tiere in den Rückenlymphsack geimpft und bei Zimmertemperatur gehalten, sterben die Tiere nach 13 bis 19 Tagen. Die Milz ist etwas vergrößert, der Rückenlymphsack bisweilen mit gallertartigem Inhalt gefüllt. Die Pestbacillen lassen sich aus Milz und Blut züchten. Bei Fortzüchtung der Kultur von Frosch zu Frosch steigerte sich die Virulenz, so daß bei der dritten Passage Frösche schon innerhalb von 5 Tagen eingingen. Ein Frosch mit einer Wunde am Fuß wurde zu einem pestinfizierten Frosche in das Glas gesetzt; er starb ebenfalls an Pest, so daß auch eine spontane Infektion von Fröschen bei dem Vorhandensein von Hautwunden nicht ausgeschlossen erscheint.

Nach Nuttall sind Kreuzottern und Eidechsen bei 16 bis 18° C gehalten gegen Pest resistent, dagegen bei Temperaturen von 26—28° C empfänglich. Fukuhara fand Frösche (Rana esculenta) bei Impfung in den Lymphsack und Tritonen (Triton pyrrhogaster) gegen Pest empfänglich, dagegen nicht Schlangen (Elaptus virgatus), Kröten (Bufo vulgaris), Schildkröten*) (Celemmys japonica) und eine Gekko (Platidaktylus jamori). Das pathologisch-anatomische Bild der Pest bei Kaltblütern war eine lokale Erkrankung mit allgemeiner Intoxikation und gelegentlicher Verschleppung des Pestkeimes in den Kreislauf (Fukuhara).

Fische. Ausgehend von dem Gedanken, daß Rattenkadaver pestinfizierter Schiffe in das Wasser gelangen und dort Fische, welche von tierischer Nahrung leben, infizieren könnten, hat Fürth Versuche über natürliche und künstliche Pestinfektion bei Goldfischen angestellt. Hierbei ergab sich zunächst, daß diese Fische nach

*) Nach Mc Coy gelingt es, Schildkröten (Thomomys bottae) mit ganz großen Dosen eine tödliche Infektion beizubringen.

intramuskulärer Injektion vollvirulenter Pestbacillen nicht erkrankten und für die Pestinfektion unempfindlich sind. Dagegen zeigte sich, daß nach Genuß pestinfizierten Materials Pestbakterien zum Teil wieder mit den Faeces ausgeschieden wurden. Die Ausscheidungen welche meist 2—3 Tage nach der Einführung per os aufhörten, dauerten aber unter Umständen auch noch länger (bis zu 5 Tagen), ohne daß die Tiere erkrankten. Da andererseits nach der intramuskulären Infektion die Pestbacillen auch in die Körpersäfte und Organe übergingen, ohne daß die Fische erkrankten, so scheint es nicht unmöglich, daß unter Umständen die Pestkeime durch Fische verschleppt werden. Fukuhara fand, daß Goldfische und Karpfen gegen Pest sicher empfänglich sind.

Insekten. Yersin beobachtete bei seinen Untersuchungen in Hongkong, daß tote Fliegen, die in seinem Laboratorium herumlagen, virulente Pestbacillen enthielten. Seine Experimente klärten aber nicht die Frage auf, ob die Fliegen infolge der Aufnahme der Pestbacillen gestorben waren, eine Frage, die überhaupt nach den folgenden Versuchen an niederen Tieren schwer zu entscheiden ist. Nach Nuttall gelingt es, Fliegen (Musca domestica) durch Fütterung mit Organsaft an Pest gestorbener Tiere tödlich zu infizieren. Die Fliegen starben um so schneller, bei je höherer Temperatur sie gehalten wurden; bei 23—31° in 3 Tagen, bei 14—16° nach 7 bis 8 Tagen, bei 12—14° gehaltene aber noch nicht einmal sämtlich in 18 Tagen. Gleich gehaltene Kontrollfliegen starben nur zum Teil. Fliegen können also mehrere Tage leben, nachdem sie pestinfizierte Nahrung zu sich genommen haben und bei der Weiterverbreitung der Pest eine Rolle spielen, wenn sie in Nahrungsmittel hereinfallen oder ihre Exkremente darauf entleeren. Die Fliegen können auch, wie Albrecht & Ghon fanden, wenn sie mit pestbacillenhaltigem Material in Berührung kommen, eine gewisse Zeit nachher noch lebensfähige Keime an ihren Füßen herumtragen.

Auch andere Insekten, sowie Zecken und Wanzen, können Pestbacillen in sich aufnehmen. Ob sie daran erkranken, ist zweifelhaft.

Im Saugrüssel und im Magen einer Stechmücke, die eben an einem Pestkranken gesaugt hatte, fanden Bonnardière & Xanthopulides mikroskopisch und kulturell Pestbacillen.

Hankin konnte in Ameisen, die tote Pestratten aufgefressen hatten, virulente Pestbacillen nachweisen; es gelang durch Verimpfung von Sekreten solcher Ameisen auf Ratten und Mäuse Pest zu erzeugen; er fand infizierte Ameisen nur in solchen Gegenden, wo es tote Ratten gab. Die Ameisen fressen in Indien tote Ratten mit überraschender Schnelligkeit.

Käfer und Schaben passiert der Pestbacillus nach Guiseppe Cao lebend und virulent (zitiert nach Musehold).

In Kopfläusen eines Pestkranken konnte Herzog Pestbacillen nachweisen (Sticker).

Die Frage, ob Flöhe die Pestkeime übertragen können, welche von großer epidemiologischer Wichtigkeit ist, kann nunmehr besonders nach den grundlegenden Arbeiten der Indischen Kommission, bejaht werden. Im Abschnitt Epidemiologie soll auf die Einzelheiten der Versuche, die besonders die Bedeutung des Rattenflohes (Pulex cheopis) bei der Pestübertragung von Ratte zu Ratte klargestellt haben, näher eingegangen werden. Wie sich gezeigt hat, bleiben die Flöhe je nach der Jahreszeit 7—14 Tage infektiös.

Wanzen, die sich an pestinfizierten Ratten oder Mäusen vollgesogen hatten, enthielten in ihrem Darmkanal bis zu 72 Stunden virulente Pestbacillen, nach 120 Stunden nicht mehr (Nuttall). Infektion von Mäusen durch Wanzenbiß gelang nicht. Neuerdings aber hat Verjbitzki durch einwandfreie Versuche gezeigt, daß sich bei Meerschweinchen sicher die Pest durch Wanzen übertragen

läßt und Klodnitzki & Jordanski fanden noch nach 83 Tagen in Wanzen, die pestbacillenhaltiges Blut gesogen hatten, virulente Keime.

Dieselben Autoren konnten noch am 35. Tage nach dem Saugen auch in einer Zecke virulente Pestbacillen nachweisen, ebenso fand auch Skinner in Zecken an einer Pestratte Pestbacillen.

Regenwürmer sind fast immun gegen Pest, immerhin ging ein Teil von ihnen während des Versuches hinfällig zugrunde. Die 70 Tage lang in Regenwürmern gehaltenen Bacillen zeigten keine Abschwächung (Fukuhara).

Blutegel, die über Pestbubonen gesaugt hatten, enthielten Pestbacillen (Thompson).

Zusammenfassend läßt sich über die Empfänglichkeit der Tiere für die Pest sagen, daß hier in erster Linie die Nagetiere stehen. Wie beim Kapitel Epidemiologie näher ausgeführt werden wird, geht die Empfänglichkeit dieser Tiere soweit, daß spontane Pestepizootien unter ihnen in der Freiheit (Ratten, Tarabagan, Erdhörnchen) und auch in der Gefangenschaft vorkommen, wie dies letztere z. B. bei Meerschweinchen in Sydney beobachtet wurde. Nach unseren jetzigen Kenntnissen müssen wir annehmen, daß sich allein durch die Epizootien die Pest in ihren Urherden (z. B. als Tarabaganenpest und Rattenpest) hält. Auch bei Einschleppungen fern ab von ihrer Heimat greift sie leicht auf Angehörige dieser Tierordnung über, um damit endemisch zu werden (Ratten, Erdhörnchen); oder aber die eigentliche Verbreitung der Pest geschieht direkt durch Nagetiere, wie dies für die Ratten (Wanderratten) bakteriologisch bewiesen, für Mäuse durch epidemiologische Beobachtungen höchst wahrscheinlich gemacht ist. Spontane Laboratoriumsinfektionen bei Nagern sind mehrfach vorgekommen.

Von den übrigen Säugetieren sind für Pest sehr empfänglich Affen und Fledermäuse. Affenpest-Epizootien sind mehrfach beobachtet (Simond, Clemow, Zupitza, Hankin).

Dagegen können wir speziell den Carnivoren keine große Empfänglichkeit zusprechen, wenngleich bei ihnen (z. B. bei den Katzen) durch große Dosen eine Pestinfektion möglich ist und auch einzelne Spontaninfektionen beobachtet sind. Das gleiche gilt für die Rüsseltiere (Schweine), Paarzeher und Unpaarzeher, zu denen ja eine große Zahl unserer „Haustiere“ gehören.

Vögel müssen im allgemeinen als pestunempfindlich angesehen werden, ebenso die Kriechtiere (Reptilia). Auch die Lurche (Amphibien) und die Fische können im allgemeinen als wenig empfänglich angesehen werden. Meist gelingt bei ihnen Infektion nur unter bestimmten Versuchsbedingungen. Arthropoden, speziell Insekten und Spinnentiere, kommen im allgemeinen ebenso wie die Würmer lediglich als gelegentliche Keimverbreiter bei der Pest in Betracht. Es ist dabei nicht ausgeschlossen, daß sie zum Teil auch im gewissen Grade für Pest empfänglich sind. Eine besondere Rolle spielen indessen die Flöhe, speziell die Rattenflöhe, bei der Pestverbreitung, wie dies im Abschnitt Epidemiologie näher erörtert ist. Die Bedeutung der Läuse, Wanzen und Zecken als Pestüberträger bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Von allen Tierarten kommen für den diagnostischen Tierversuch, wenigstens für unsere heimischen Laboratorien, nur das Meerschweinchen und die Ratte in Betracht, und zwar beim Meerschweinchen hauptsächlich die kutane Impfung (Einreiben des Ma-

terials auf die rasierte Bauchhaut), bei der Ratte die subkutane Impfung, außerdem noch die Verimpfung auf die unverletzte Conjunctiva, der Stich mit infizierter Hohlnadel und die Verfütterung. In schwierigen Fällen ist zu empfehlen, beide Tierarten nebeneinander zu benutzen (s. Kap. IV).

5. Virulenz.

Von den verschiedensten Seiten wurden bei der Fortzüchtung von manchen Peststämmen auf künstlichen Nährböden plötzliche Virulenzabschwächungen beobachtet, während andere unter denselben Bedingungen ihre Virulenz behalten, gleichgültig, ob man die Kultur in vielen Generationen fortzüchtet, also oft überimpft oder längere Zeit unüberimpft läßt. So tötete in Versuchen von Albrecht & Ghon ein aus einer Pestratte gezüchteter Stamm, nachdem derselbe etwa 13 Monate lang in 19 Generationen ohne Tierpassage fortgezüchtet war, nach dieser Zeit Meerschweinchen noch in Mengen von $^1/_{100\,000}$ Oese vom Peritoneum aus mit dem Bilde schwerster hämorrhagisch septikämischer Infektion. Ein anderer Peststamm, der in der dritten Generation durch mehr als 15 Monate unüberimpft geblieben war, tötete, nach dieser Zeit mit positivem Erfolge übertragen, in der neuen vierten Generation Meerschweinchen nach kutaner Infektion ebenso rasch und unter demselben Bilde wie 15 Monate vorher. Bei anderen Stämmen vermindert sich dagegen die Virulenz rasch und in hohem Grade. Worauf diese Unterschiede beruhen, ist schwer zu sagen. Revenstorf fand, daß nicht immer gerade die ältesten Stämme in ihrer Virulenz die abgeschwächtesten sind. Im allgemeinen verlieren die Pestkulturen ihre Virulenz viel leichter für Ratten als für Meerschweinchen, einige Stämme waren allerdings für Meerschweinchen bei subkutaner Einverleibung nicht pathogen, während sie, auf diese Weise Ratten injiziert, noch virulent waren.

Mc Coy prüfte Kulturen, deren letzte Tierpassage mindestens 8 Monate zurücklag und die er bei 16° gehalten und alle 3—4 Monate umgesetzt hatte, auf ihre Pathogenität gegenüber Meerschweinchen und weiße Ratten. Bei dieser Prüfung erwiesen sich 5 für vollvirulent, 1 mäßig virulent, 2 avirulent. Eine einmalige Tierpassage vermochte die Virulenz nicht wieder herzustellen.

Unter Umständen kann die Virulenz auch ohne Anwendung besonderer Kautelen sich sehr lange erhalten. So fand Gotschlich in 7 Monate lediglich unter Watteverschluß aufbewahrten Agarkulturen, die mit der Zeit teilweise vertrocknet und größtenteils von Schimmelpilzen überwuchert waren, noch lebende vollvirulente Pestbacillen. Die Kultur war in den ersten 3 Monaten bei ca. 25°, später bei 30° im Dunkeln aufbewahrt worden.

Besitzt man solche Kulturen, deren Virulenz sich auf künstlichen Nährböden ohne Tierpassage wenig ändert, so lassen sich dieselben, wie Maassen zeigte, durch Aufbewahrung in einem zugeschmolzenen Reagenzröhrchen im Eisschrank und Ueberimpfung in Zwischenräumen von je einigen Wochen lange Zeit hindurch auf einer gewissen mittleren Virulenz erhalten. In zugeschmolzenen, vor Licht geschützten und kühl aufbewahrten Röhrchen fand Maassen nach 2 Jahren unveränderte Virulenz. N. K. Schultz fand sogar 4 Jahre alte Pestkulturen noch vollvirulent. Die Kulturen waren in Bouillon Marmorek gezüchtet, dann zugelötet, vor Licht geschützt und an einem kühlen Ort verwahrt worden. Bei Eröffnung der Kulturen sah die Bouillon ganz klar aus, die Bakterien befanden sich am Boden des Röhrchens. Die in den Kulturen entstehenden morphologischen Veränderungen haben wir bereits früher beschrieben. Nach Löffler empfiehlt sich zur Erhaltung der Virulenz die Züchtung auf Blutserum statt auf Agar und nachheriges Kühlhalten.

Gotschlich machte die merkwürdige Beobachtung, daß eine aus einer Katze gezüchtete avirulente Kultur nach zweimonatiger Aufbewahrung im Eisschrank nach einer neuen Züchtung auf Agar plötzlich virulent wurde.

Für die Virulenzprüfung der Pestbacillen eignen sich vor allem Meerschweinchen und Ratten. Kolle & Martini empfehlen namentlich für die Prüfung schwachvirulenter Kulturen die früher beschriebene kutane Infektion beim Meerschweinchen. Wenn man dabei auf eine stets gleichgroße, sorgfältig rasierte Fläche der Bauchhaut stets die gleiche Menge der Kultur, z. B. $^1/_5$ Oese in 0,2 ccm Bouillon aufgeschwemmt, verreibt, gelingt es, genaue Abstufungen in der Virulenz zur Wahrnehmung zu bringen, die bei keiner anderen Tierart demonstrierbar sind. Bei avirulenten Kulturen gehen die Tiere bei dieser Infektionsart nicht ein, es entsteht höchstens eine vorübergehende mäßige Drüsenschwellung. Bei schwach virulenten Kulturen sterben die Meerschweinchen in 2—3 Wochen an chronischer Pest unter Bildung der früher beschriebenen Knoten. Für Ratten sind solche Kulturen weder bei conjunctivaler noch bei subkutaner Impfung pathogen. Mäßig virulente Kulturen töten Meerschweinchen bei kutaner Infektion in 8—10 Tagen unter Bildung von miliaren Knötchen in der Milz. Ratten werden durch solche Kulturen nicht sicher getötet, mehr als die Hälfte der Tiere entgehet der Infektion. Als vollvirulent ist eine Kultur zu bezeichnen, welche Meerschweinchen in 4—5 Tagen tötet. Es fehlen hierbei irgendwelche makroskopisch sichtbaren Knötchen in den inneren Organen, die Milz ist stark vergrößert und hyperämisch.

Sehr wenig geeignet für die Virulenzprüfung sind nach Kolle & Martini Mäuse. Diese Tiere sind sehr ungleich empfänglich, auch spielt die Art der Impfung bei ihnen eine viel größere Rolle als bei anderen Tierarten. Bei weniger virulenten Kulturen erfolgt der Tod nicht mit der wünschenswerten Gesetzmäßigkeit. Wie erwähnt, gehen oft Mäuse bei Verwendung wenig virulenter Kulturen nach längerer Zeit, nach 10—20 Tagen, plötzlich an Pestsepsis ein, ohne vorher anscheinend erkrankt gewesen zu sein. Auch Kaninchen eignen sich nicht für Virulenzbestimmungen, da bei diesen Tieren große Unterschiede in der Empfänglichkeit zwischen den einzelnen Individuen und zwischen den Tierspecies vorhanden sind.

Zur Erhaltung der Virulenz sind bei den meisten Peststämmen Tierpassagen erforderlich. Auch schwächer gewordene Pestkulturen werden durch mehrere Tierpassagen wieder infektiöser. War die Virulenzverminderung nur gering, so gelingt dies durch wenige Tierpassagen, bei stärkeren Virulenzverlusten ist es aber meist sehr schwierig. Für die Passagen werden die verschiedenen empfänglichen Tierarten, namentlich Meerschweinchen und Ratten, benutzt. Die von Pneumonie zu Pneumonie gezüchteten Pestbacillen erlangten allmählich auch die Eigenschaft, selbst bei subkutaner oder intraperitonealer Verimpfung auf empfängliche Tiere — allerdings nur wenn zwischen Infektion und Tod mehr als 4 Tage vergangen waren — tödliche Pestpneumonie hervorzurufen. Eine Steigerung der Virulenz erhält man durch Züchtung der Pestkeime von Lunge zu Lunge von Passagetieren (Affen und Ratten) mittelst Inhalation, am besten durch direkte Verimpfung des Lungensaftes frisch an Pneumonie gestorbener Tiere ohne Zwischenzüchtung auf Agar.

Yersin, Calmette & Borrel gaben an, daß die Steigerung der Virulenz eines Peststammes für eine Tierart, z. B. Ratten, eine Abnahme der Virulenz für eine andere zur Folge habe. Nach Hankin soll der durch die Ratte geschickte Pesterreger für den Menschen weniger gefährlich werden, wenn er nicht durch andere außerhalb des Tieres (und auch außerhalb des Menschen) belegene Verhältnisse eine Steigerung seiner Virulenz auch für den Menschen erfährt. Demgegenüber zeigten Albrecht & Ghon, sowie Kolle & Martini, daß die vermittelst der Tierpassage (ohne Zwischenkultur) erzielte Steigerung der Virulenz sowohl für die zur Passage benutzte Tierart wie auch für alle anderen mehr oder weniger stark empfänglichen Tierarten Geltung besitzt. Ein Stamm, welcher mit einer einzigen Zwischenzüchtung 44 Meerschweinchen innerhalb 8 Monaten passiert hatte, zeigte auch für Kaninchen, graue Ratten, weiße Mäuse und Affen eine entsprechende Steigerung der Virulenz. Ebenso gilt die Virulenzabnahme eines Peststammes nicht bloß für eine bestimmte Tierart, sondern für alle darauf geprüften, sonst empfänglichen Arten. Dagegen scheint bei Uebertragung eines Pestvirus von Kaninchen zu Kaninchen nach Kolle & Martini eine Abschwächung stattzufinden. Auch das morphologische Verhalten der nach längeren Passagen aus Kulturen gezüchteten Pestbakterien sowie ihr Wachstum auf Nährböden zeigt ein eigenartiges Verhalten, das darauf hinweist, daß der Kaninchenkörper ein wenig geeigneter Boden für Pestbacillen ist. Es schien deshalb doch nicht ganz ausgeschlossen, daß man bei lange genug fortgeführten Passagen durch verschiedene Tierarten auch eine Abschwächung der Virulenz für die eine, Anpassung und Erhöhung für eine andere findet. Zwischen Mensch, Ratte und Maus besteht aber, wie Epidemiologie und Experimente zeigen, ein solcher Antagonismus nicht.

Otto konnte zeigen, daß entgegen den oben erwähnten Ansichten französischer Autoren (Yersin, Calmette, Borrel) virulente Pestbacillen nach zahlreichen Tierpassagen weder eine Abnahme der Virulenz für die betreffende Tierart erkennen lassen, noch daß auch ein deutlicher Antagonismus in bezug auf die Virulenz für die verschiedenen Tierarten nach längerer Passage durch eine Tierart eintritt. Umfangreiche, an Meerschweinchen ausgeführte Versuche bestätigten dies; durch 142 Passagen, bei denen die betreffende Pestkultur nur einmal — bei der 30. Passage — auf Agar reingezüchtet wurde, sonst aber während rund 2 Jahren dauernd von Meerschweinchen zu Meerschweinchen ohne Zwischenzüchtung auf künstlichen Nährböden überimpft wurde, erfolgte keinerlei Abschwächung der Virulenz für die Passagetierart oder für andere Tierarten; es ließ sich aber auch keine wesentliche Steigerung der gut virulenten Kultur erreichen. Auch die Indische Kommission beobachtete in Uebereinstimmung mit den Versuchen R. Ottos keine Aenderung der Virulenz durch Passage von Ratte zu Ratte ohne Zwischenzüchtung. Die durch Meerschweinchenpassage künstlich für Meerschweinchen hochvirulent erhaltene Kultur behielt in den Ver-Versuchen von Otto diese Eigenschaft aber nicht nur für andere Tierarten, sondern war auch für den Menschen noch virulent, denn mit dieser Kultur erfolgte mit größter Wahrscheinlichkeit die tödliche Infektion des im Institut für Infektionkrankheiten arbeitenden Dr. Sachs. Nach McCoy erwies sich das vom Erdhörnchen stam-

mende Material für Meerschweinchen virulenter als für Ratten. Nach Feldmann hält sich die Pest unter den Ratten Kisibas in einer chronischen Form, bei der ihm die Züchtung von Pestbacillen mit abgeschwächter Virulenz für Ratten, aber guter Virulenz für Meerschweinchen gelang.

Bei der Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden büßen, wie gesagt, manche Stämme langsam ihre Virulenz bis zu einem gewissen Grade ein. Die Gründe für derartige spontane Abschwächungen sind vorläufig zum Teil unbekannt. Besonders schädlich für die Virulenz sind höhere Temperaturen, namentlich wenn sie konstant einwirken. Nach Albrecht & Ghon kann der Pestbacillus eine konstante Einwirkung einer Temperatur von 36° C ohne Schädigung der Virulenz nur etwa 14 Tage lang ertragen, nach längerer konstanter Einwirkung tritt eine zunehmend stärkere Virulenzabnahme ein. Wenn ein Peststamm bereits bis zu einem gewissen Grad an Virulenz verloren hat, dann gelingt eine weitere Abschwächung häufig leicht. Kolle & Otto erreichten mit einer an sich schon sehr wenig virulenten Kultur von Maassen durch dauernde Züchtung bei einer Temperatur von 40 bis 41° eine beträchtliche Herabsetzung der Virulenz. Bei den von Hetsch angestellten systematischen Untersuchungen zeigte sich aber, daß die künstliche Abschwächung vollvirulenter Pestbacillen weit schwieriger ist als bei anderen pathogenen Bakterien. Länger dauernde Züchtung bei höheren Temperaturen (40—50° C) hatte keinen Erfolg, ebensowenig die Züchtung aus dem Körper refraktärer Tiere (Frösche), dagegen wurde durch Kultivierung in Nährbouillon, der Alkohol in der Menge von 0,5 bis 5 Proz. zugesetzt ist, in kurzer Zeit die Virulenz um das 200-fache vermindert. Durch gleichzeitige Züchtung in Alkoholbouillon und bei Temperatur von 41—43° ließ sich die Virulenz noch beträchtlicher herabsetzen. Doch verhalten sich anscheinend die einzelnen Stämme in dieser Beziehung verschieden, auch erfolgte durch die Alkoholbouillon die Abschwächung der Virulenz nicht gleichmäßig für alle Tierarten; bei einigen Stämmen war die Virulenzherabsetzung für Ratten stärker, bei anderen für Meerschweinchen.

Nach Bielonowsky wirken Pestkulturen hämolytisch, und zwar soll der Hämolysingehalt mit der Virulenz parallel gehen. Diese Hämolysine sind gegen Erhitzen sehr widerstandsfähig und werden nur durch Siedehitze zerstört.

6. Giftbildung.

Daß die Pestbacillen ein Toxin bilden müssen, geht schon aus den klinischen Erscheinungen der pestkranken Menschen und der pestkranken Tiere hervor. Die tiefe Prostration, welche ein so charakteristisches Moment der schweren Pestinfektion darstellt, die rauschartige Benommenheit des Sensoriums, die Neigung zu Blutungen finden ihre Erklärung durch Resorption toxischer, den Pestbacillen entstammender Stoffe. Dafür sprechen auch die von der Deutschen Kommission beobachteten pathologisch-anatomischen Befunde an drei von pestkranken Müttern ausgestoßenen Föten. Diese erwiesen sich als bakteriologisch völlig steril, zeigten aber dieselben sekundären Krankheitswirkungen, wie sie in Pestleichen gefunden werden: Blutungen und parenchymatöse Degeneration innerer Organe. Das Toxin durchdrang also den Placentarkreislauf, die Bacillen dagegen nicht.

Versuche, das Gift darzustellen, wurden von verschiedenen Seiten ausgeführt. Nach Yersin, Calmette & Borrel sind Filtrate von Bouillonkulturen ohne Wirkung auf Tiere, während die Leiber der auf Agar gewachsenen Bacillen auch nach ihrer Abtötung durch einstündiges Erhitzen auf 58° Meerschweinchen und Kaninchen töten, wenn sie in genügender Quantität intravenös oder intraperitoneal eingeführt werden. Lustig & Galeotti suchten durch verdünnte Kalilauge die toxischen Substanzen zu extrahieren; sie behandelten die Kulturen 12—24 Stunden lang mit 0,75—1-proz. Lösungen von Kali causticum; mit Essigsäure bzw. Salzsäure wurden Fällungen erzeugt, durch welche die Giftstoffe mitniedergerissen wurden. Von den so hergestellten Präparaten töteten kleine Mengen die Versuchstiere (Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen). Bei den Versuchen der Deutschen Kommission erwiesen sich Filtrate von 10-tägigen Bouillonkulturen selbst in der Dosis von 5 ccm für Kaninchen und Affen unwirksam. Deutliche toxische Effekte ließen sich jedoch mit älteren, 6 Wochen lang bei 30° C gewachsenen Bouillonkulturen an Ratten erzielen. Abgetötete Agarkulturen in großen Mengen (55 bis 80 mg Trockensubstanz) Affen intraperitoneal injiziert riefen keine erheblichen Vergiftungssymptome hervor. Doch fand sich bei der Sektion der getöteten Tiere eine lokale Nekrose der Magenschleimhaut. Demnach ist das in den Pestbacillen enthaltene Gift bei weitem nicht so wirksam wie das der Cholera- und Typhusbacillen. Auch Wernicke fand Filtrate junger Kulturen unwirksam, dagegen erhielt er aus älteren, 14 Tage alten Kulturen mit starkem Oberflächenwachstum (nach Abtöten mit Formalin oder Toluol und Extraktion bei 30—35° C) ein Gift, das in der Menge von 0,1 ccm eine Maus in 5 bis 6 Tagen tötete; diese zeigte Schwellung der subkutanen Lymphdrüsen. Aus dieser Flüssigkeit wurde mittels Ammoniumsulfat ein Gift in fester Form gewonnen, das für Mäuse in der Dosis von 1:72000 tödlich war, bei Meerschweinchen aber keine erheblichen Schädigungen erzeugte. Nach Albrecht & Ghon nimmt die Giftigkeit der Filtrate zu mit dem Alter der Kulturen, jedoch nur bis zu einem gewissen Grade. Ganz junge Bouillonkulturen, 2 und 3 Tage alt, hatten bei Ratten und Mäusen keine Wirkung; 5 Tage alte Filtrate töteten dagegen Meerschweinchen schon in Mengen von 0,5 ccm bei intraperitonealer Einverleibung. Der Tod der Tiere erfolgte unter zunehmender Abmagerung und auffallendem Haarausfall meist erst nach Wochen, immer mit lang anhaltenden, starken Krämpfen. Aeltere Kulturfiltrate töteten Meerschweinchen schon nach wenigen Tagen. Bei Ratten und weißen Mäusen war die Dosis letalis minima der Kulturfiltrate geringer als bei Meerschweinchen. Die Tiere gingen auch rascher ein, bei älteren Filtraten meist innerhalb der ersten 24 Stunden, bei sehr giftigen oft schon nach 6—7 Stunden. Bei den Mäusen war meist eine hochgradige fettige Leberdegeneration zu beobachten; bei Ratten zeigten sich nach intraperitonealer Einverleibung älterer, starkwirkender Filtrate zahlreiche Blutungen auf der Leberoberfläche und auch im Netze mit akutem Milztumor. Abgetötete Agarkulturen (48 Stunden alt, durch mehrstündiges Erwärmen auf 55—60° C abgetötet) töteten Meerschweinchen unter analogen Erscheinungen wie schwächere Kulturfiltrate. In gewissem Gegensatz zu den Ergebnissen der genannten Autoren stehen die von Markl, sowie von Kossel & Overbeck.

Nach Markl kommt durch Chloroform abgetöteten Pestkulturen eine größere Giftigkeit zu als den durch Hitze abgetöteten; mit dem Alter der Kultur nimmt die Giftigkeit zu; so betrug die minimale tödliche Dosis für Mäuse bei einer 6 Wochen alten Kultur 0,02 ccm, bei einer 8-wöchentigen Kultur 0,005 ccm. Doch scheint die Giftigkeit der Bouillonkulturen innerhalb 2 Monaten das Maximum zu erreichen; wenigstens wurde bei einer $3^1/_2$ Monate alten Kultur keine größere, eher eine geringere Giftigkeit beobachtet als bei einer zweimonatigen. Diese Toxine sind gegen die Einwirkung der Temperatur sehr empfindlich; die Siedehitze entgiftet die Kulturen sofort, aber auch relativ niedrige Temperaturen, selbst die Körpertemperatur beeinflußt das Pestgift sehr ungünstig. Bei der Gewinnung des Toxins darf man daher die Kulturen niemals bei höherer, über die Zimmertemperatur hinausgehender Temperatur züchten. Fernerhin hängt der Giftigkeitsgrad der Pestfiltrate davon ab, ob die Kultur mittels großer oder geringer Oberfläche mit der atmosphärischen Luft in Verbindung steht. Weiterhin beobachtete Markl, daß selbst die jüngsten 24-stündigen flüssigen Pestkulturen schon toxische Körper enthalten und er ist daher der Ansicht, daß die Pesttoxine keinesfalls eine an die Bakterienzelle gebundene Substanz, sondern ein Stoffwechselprodukt der Bakterien darstellen, das allerdings zum Protoplasma, selbst zu der Bakterienzelle eine erhöhte Affinität besitzt. Die in den alten Kulturen enthaltenen Gifte sind nach Markl ein Gemisch von Bakterienstoffwechselprodukten und von Bakterienzellentoxinen, wobei aber den ersteren keine untergeordnete, sondern die Hauptrolle zufallen dürfte. Die Giftbildung der Pestbacillen hängt übrigens nicht direkt mit ihrer Infektionsfähigkeit zusammen; trotz Sinkens der Giftproduktion in den künstlichen Nährsubstanzen blieb die Kultur virulent und infektiös. Nach lange Zeit fortgesetzter Züchtung auf künstlichen Nährböden verliert der Pestbacillus allmählich die Eigenschaft, für Mäuse giftige Stoffe zu bilden. Die Toxinproduktion kehrt aber wieder zurück, wenn die Kultur durch das Tier geschickt wird. Durch Erhitzen auf 70° C geht die Giftigkeit der Pestfiltrate für Mäuse vollkommen verloren, für Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen ist sie dagegen nur abgeschwächt. Demnach enthalten die Filtrate ein Gemenge von verschiedenen, wenn vielleicht auch verwandten Giften, von welchen das eine, für Mäuse giftig, durch höhere Temperaturen zerstört wird, während das andere für Mäuse unwirksame Toxin hitzebeständig ist. Durch vorsichtige Einverleibung steigender Mengen von Pesttoxin konnte Markl eine Giftfestigkeit erzielen; das Blutserum der Tiere zeigte antitoxische Eigenschaften.

Kossel & Overbeck machten ähnliche Beobachtungen. Es gelang ihnen, Ratten durch Injektion von Bouillonfiltraten, die auf 50—60° C erhitzt waren, gegen die Infektion mit Pestbacillen zu immunisieren. Am wirksamsten waren die Kulturfiltrate, wenn man Serum der Nährbouillon zusetzte.

de Bonis & Pietroforte fanden, daß toxische Filtrate von Pestbacillen nach der Injektion ins Peritoneum oder die Adern keine Veränderung der Atmungsfunktion bewirkten. Dagegen zeigten sich solche nach der Injektion des Nukleoproteids. Sie waren dann aber nicht ausschließlich durch Intoxikationen der Zentren, sondern zum großen Teil auch durch anatomische und zirkulatorische Veränderungen bedingt.

Nach diesen Untersuchungen wäre das Toxin nicht ausschließlich an die Bakterienleiber gebunden, wie das der Cholera- und Typhusbakterien, sondern auch ein Stoffwechselprodukt derselben. Wir dürften das Pesttoxin danach als ein Gemisch von Bakterienstoffwechselprodukten und von Bakterienzellendotoxinen betrachten. Das Pesttoxin verhielt sich also nicht ganz so verschieden von den löslichen Giften der Diphtherie- und Tetanusbacillen, wie man früher annahm. Dafür spräche schon die Zunahme der Giftbildung mit dem Alter der Kulturen, wenigstens bis zu einem gewissen Punkt, ferner auch die von Gaffky hervorgehobene Tatsache, daß bei dem Haffkineschen Verfahren der Schutzimpfung, bei welchem ältere Bouillonkulturen zur Anwendung gelangten, eine stärkere Reaktion eintritt, als bei dem von der Deutschen Kommission angewendeten Verfahren, welche abgetötete, frische Kulturen von Agar zu diesem Zweck benutzte.

Eine Reindarstellung der wirksamen Substanz ist bis jetzt allerdings noch nicht gelungen; alle Versuche scheiterten an der großen Empfindlichkeit dieses Körpers gegen alle Reagentien, sowie an der großen Zähigkeit, mit welcher derselbe an dem Eiweißmolekül anklebt und mit diesem alle Reaktionen durchmacht. Kolle, dem es im Gegensatz zu Markl weder gelang ein antitoxisches Serum zu gewinnen noch in selbst hergestellten oder fremden Seris antitoxische Eigenschaften nachzuweisen, nimmt an, daß das Pesttoxin wesentlich durch Zerfall der Bakterien entsteht (Endotoxin), und daß sich neben echten primären und sekundären Pestgiften in alten Bouillonkulturen Stoffe bilden, die nicht spezifisch für die Pestkulturen sind, sondern auch in andern alten Bakterienkulturen auftreten. Pestmarasmus sah er nach schweren, aber nicht zu Tode führenden Vergiftungen mit jungen und alten, mit Agar- und Bouillonkulturen zustande kommen. Weitere Forschungen über die Pesttoxine gehören auch jetzt noch zu den zurzeit praktisch wichtigsten Aufgaben der Pestforschung.

Näheres über Immunisierungsversuche mit Pesttoxinen, Endotoxinen, Nukleoproteiden, Extrakten usw. findet sich im Abschnitt „Immunität".

Vay konnte aus Pestbacillen, wie hier noch zu erwähnen bleibt, nach der Methode Friedbergers unter günstigen Bedingungen bei intravenöser Injektion wirkendes Anaphylatoxin gewinnen.

III. Pathologie und pathologische Anatomie beim Menschen.

Wie die Erfahrung lehrt, sind alle Menschenrassen für die Pest empfänglich, wenngleich in einzelnen Epidemien das häufigere Befallenwerden bestimmter Rassen (z. B. in Indien der Eingeborenen) beobachtet werden kann. Diese Erscheinung ist aber nicht mit einer größeren Resistenz der weißen Rasse, sondern durch andere Ursachen zu erklären. In erster Linie spielen in Indien die ganz verschiedenen hygienischen Lebensverhältnisse der Weißen und der Eingeborenen bei der Pestverbreitung eine Rolle. Auch Geschlecht, Alter und Beschäftigung können eine scheinbare Empfänglichkeit bestimmter Berufsklassen vortäuschen, die wieder dadurch zu erklären ist, daß die betreffenden Menschen der Infektion mehr ausgesetzt sind, als andere. Günstige hygienische Verhältnisse, größere Seltenheit zu Infektionen und sorgfältige Prophylaxe können die Infektionsgefahr für einzelne Klassen auf ein Minimum zurückdrängen. Andererseits zeigt sich aber bei Lungenpestepidemien, daß die Empfänglichkeit des Menschen für die Pestinfektion doch eine allgemein gleichmäßig große ist.

Die **Eintrittspforten** für den Pesterreger in den menschlichen Körper sind einmal die äußere Haut oder die Schleimhäute und zweitens speziell der Respirationstractus. Die Lokalisation erfolgt im ersteren Fall meistens in den zu der Infektionsstelle in Beziehung stehenden Lymphdrüsen (Bubo), seltener in der Haut oder der Schleimhaut selbst (Pustel oder Karbunkel), im zweiten Falle in der Lunge (primäre Pestpneumonie). Demnach teilen wir die Pestformen am besten ein in Hautdrüsenpest und Lungenpest.

Diese allgemeine Einteilung ist auch durch epidemiologische Beobachtungen gerechtfertigt. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die

Erkrankungen bei Pestepidemien entweder unter dem Bilde der „Beulenpest“ oder — was allerdings seltener der Fall ist — unter dem der „Lungenpest“ verlaufen (s. Kapitel I). Bei dieser und jener Form der Pestepidemien können natürlich regelmäßig auch anderweitige Pesterkrankungen vorkommen. Bei einer „Lungenpestepidemie“ findet man z. B. häufig Fälle von „Pestsepsis“, bei „Beulenpestepidemien“ hingegen die verschiedensten Formen der Pest, wie dies die folgende indische Statistik zeigt. Nach Choksy waren von 13600 Pestfällen, die während der Beulenepidemie in Indien im Arthur Road und Maratha-Hospital zu Bombay beobachtet wurden:

Bubonenpest	92,8	Proz.	der	Fälle
Hautpest	3,7	„	„	„
Septikämie	2,4	„	„	„
Pneumonien	1,0	„	„	„
Pestis ambulans	0,1	„	„	„

Bei der „Beulenpest“ (Haut- und Drüsenpest) ist die Eintrittspforte für den Pestbacillus in erster Linie die Haut.

In der Praxis ist es allerdings meist sehr schwer, diese Eintrittspforte ausfindig zu machen. In der Mehrzahl der Fälle genügen offenbar kleinste Verletzungen der Epidermis, Flohstiche und unbedeutende Kratzwunden, um den Keimen den Eingang zu verschaffen, ja es reicht sogar schon intensives Einreiben einer Hautstelle mit Fingern oder Kleidern, denen Pestbacillen anhaften, hin, um eine Infektion zu erzeugen. Da der Floh beim Saugen regelmäßig Faeces absetzt, ist es z. B. sehr wohl möglich, daß durch Jucken an der Stichstelle die in den Faeces von Pestflöhen zufällig vorhandenen Pestkeime in die kleine Hautwunde eingerieben werden (siehe Kap. VI).

Sehr selten kommt es zu einer Entzündung in der Umgebung der primären Infektionsstelle; auch eine primäre Lymphangitis fehlt fast immer, und es ist gerade eine spezifische, für die klinische Differentialdiagnose wichtige Eigentümlichkeit der Pest, ohne vorangehende Lymphangitis Bubonen zu erzeugen. Dürck beobachtete z. B. bei 16 Sektionen 15mal Veränderungen in den Lymphdrüsen, ohne daß eine besondere Eintrittspforte an der Haut nachgewiesen werden konnte; nur einmal wurde eine Pestnekrose in der linken Schläfenhaut beobachtet, ob diese primärer Natur war, ließ sich nicht feststellen.

Sehr schön lassen sich diese Verhältnisse bei den kutan geimpften Meerschweinchen beobachten. Je nach der Infektionsstelle kommt es zur Schwellung der dieser benachbarten Lymphdrüsen, zum primären Bubo. Man ist also, wie Albrecht & Ghon zuerst betonten, berechtigt, aus dem Sitze des primären Bubo auf den Ort der Invasion des Pestvirus zu schließen.

Auch von der Schleimhaut, insbesondere der Mund-, Nasen- und Rachenhöhle, von den Tonsillen und Follikeln des Zungengrundes und von der Conjunctiva aus kann die Infektion erfolgen. Im ersten Falle kommt es zur Bildung von Bubonen an der betreffenden Halsseite. Die Tonsillen scheinen ziemlich häufig die Eintrittspforte des Pestvirus zu bilden. Bubonen der Gaumentonsillen kommen zur Beobachtung, ferner primäre Geschwüre an den Mandeln mit sekundären Bubonen an den Kieferwinkeln. Nach Mizuv können die Pestbacillen auch vom Augenbindehautsack aus ohne oder mit sonstiger Augenaffektion allgemeine Infektion erzeugen. Die primäre Augenaffektion ist meist eine der Blennorrhöe ähnelnde Conjunctivitis mit reichlich eitrigem, manchmal infolge von Blutextravasaten bräunlichem Sekret, das viele Pestbacillen enthält. Die Bacillen,

welche im Auge besonders im Kammerwasser schnell gedeihen, scheinen meist in die Blutbahn verschleppt zu werden.

Bei der „Lungenpest" erfolgt die Infektion durch die Atmungswege durch Inhalation pestbacillenhaltigen Materials; besonders gefährlich sind die kleinsten, noch feuchten Partikelchen des infektiösen Sputums von Pestpneumonikern, welche beim Husten und Sprechen verspritzt werden. Eine Infektion durch Inhalation trockenen Staubes ist nicht wahrscheinlich, da die Pestbacillen im eingetrockneten Zustande bald zugrunde gehen. Von der Nasen- und Mundhöhle gelangt das infektiöse Material durch Verschlucken und Aspiration in die Bronchien und in die Lungen und es kommt so zur Entstehung der Pestpneumonie.

Die primäre Pestpneumonie ist im allgemeinen nach Dürck selten, sehr häufig entsteht sie sekundär im Anschluß an eine Lymphdrüsenaffektion.

Schottelius hält die Entstehung der Lungenpest von Eintrittspforten im Mund, in der Mundhöhle und am Isthmus faucium für nicht genügend gewürdigt. Die verbindenden Lymphwege zwischen diesen Gegenden und der Pleura parietalis an der Lungenspitze und auch mit Umgehung der Halslymphdrüsen sind zahlreich, so daß eine direkte Infektion per contiguitatem der Pleura pulmonalis und damit der Lunge im Bereich der anatomischen Möglichkeit zu liegen scheint.

Eine primäre Magen- und Darminfektion beim Menschen wurde von keiner der in Bombay anwesenden Kommissionen beobachtet; sie ist jedenfalls so selten, daß man mit der Annahme einer solchen sehr vorsichtig sein muß. Dagegen spricht schon das Fehlen eines richtigen primären Bubo an den Mesenterialdrüsen, was die erste Bedingung für die Annahme einer primären Darmpest wäre. Für eine solche Infektion würde, es, wie aus den Tierversuchen zu schließen ist, jedenfalls sehr großer Mengen von Pestbacillen bedürfen, welche direkt in den Magen oder Darm gelangen müssen. Andererseits lehrt der von Trautmann & Lorey beobachtete Fall, daß unter Umständen im Darm Kranker Pestbacillen in enormer Masse vorkommen können.

Die Inkubationsdauer beträgt nach den seitherigen Erfahrungen im Durchschnitt 3, höchstens 10 Tage; Gotschlich konnte dieselbe in einigen Fällen bestimmt auf 4—6, Kitasato auf 6—7 Tage feststellen. Von verschiedenen Seiten wurde allerdings eine längere Inkubationsdauer für möglich gehalten.

Das **Krankheitsbild der Pest** ist bei allen Formen durch die frühe Herzschwäche charakterisiert; offenbar ist das Pestgift ein heftiges Herzgift. Der Herzschlag ist stark beschleunigt, die Arterien entspannt, der Puls an der Radialis doppelschlägig, oft schon fadenförmig und dem Erlöschen nahe, während der Herzstoß noch lebhaft ist. Die Temperatur geht rasch in die Höhe und hält sich dann meist in mäßiger Höhe mit morgendlichen Remissionen. Fast nie fehlen mehr oder weniger heftige Kopfschmerzen und intensives Schwindelgefühl mit Erbrechen. Das Sensorium ist selten ganz frei; meist besteht große Somnolenz und Prostration, die aber oft durch ganz eigentümliche Delirien unterbrochen wird; viele Kranke stehen auf und gehen wie schwer Trunkene umher; oft sieht man dieselben das Bett verlassen und aus dem Krankenhaus entfliehen

(Fluchtdelirien). Die lallende Sprache der Pestkranken ist geradezu charakteristisch. Das Gesicht hat meist, besonders bei den soporös daliegenden Kranken einen schlaffen, unbeweglichen Ausdruck, bei den Delirierenden den eines Schwertrunkenen. Die Conjunctiva ist stets stark injiziert; in manchen Fällen besteht hochgradige Lichtscheu. Die Zunge ist meist weißlich, wie mit Kalk betüncht, seltener himbeerähnlich rot und warzig. Die Atmung ist ängstlich seufzend.

Meist gelingt es bei genauer Untersuchung schon in den ersten Krankheitsstunden den örtlichen Krankheitsherd (Bubo oder die Zeichen beginnender Lungenentzündung) zu finden und so der Diagnose näher zu kommen. Oft ist der primäre Bubo so klein, daß er bei der klinischen Untersuchung nicht gefunden und erst durch die genaue anatomische Untersuchung aufgedeckt wird. Am Bubo lassen sich anfangs oft die einzelnen vergrößerten Drüsen deutlich abtasten, meist bildet sich nach wenigen Stunden eine Schwellung von Hühnerei- bis über Gänseeigröße, welche durch die mächtige hämorrhagische Infiltration und das Oedem des die Drüsen umgebenden Bindegewebes und durch die teigige Schwellung der Nachbarschaft entsteht. Die Haut über dem Tumor ist glatt gespannt, matt glänzend, oft dunkelrot und zeigt nach Rumpel sog. „Gallertzittern". Die Bubonen zeichnen sich durch ihre ganz enorme Schmerzhaftigkeit bei Berührung aus, die oft in keinem Verhältnis zu der Größe des Bubo steht und die diagnostisch von Bedeutung ist; dagegen ist die spontane Schmerzhaftigkeit geringer. Der Bubo kann, falls nicht der Tod in den ersten Krankheitstagen eingetreten ist, entweder in Zerteilung oder in Vereiterung übergehen, im letzteren Falle kommen meist Mischinfektionen mit Streptokokken vor. Bei der primären Pestpneumonie entwickelt sich unter Frost und folgender Hitze mit schnell zunehmenden Rasselgeräuschen über einem oder mehreren Lungenlappen das Bild einer katarrhalischen Lungenentzündung. Der Kranke entleert reichlichen, serös-schleimigen oder rostfarbenen Auswurf, der enorme Mengen von Pestbacillen enthält. Nur durch die bakteriologische Untersuchung läßt sich die Pestpneumonie von anderen Lungenentzündungen unterscheiden. Unter hochgradiger Dyspnoë und häufig unter Exaltationszuständen stirbt der Kranke meistens schon am 3. Krankheitstage. Doch verlaufen nicht alle Fälle tödlich, es kommen auch Genesungen vor, wie Bitter zuerst mitteilte, und es werden dann unter Umständen noch wochen- und monatelang (bis zu 76 Tagen) virulente Pestbacillen von den Rekonvaleszenten expektoriert (Gotschlich, v. Vagedes). Häufig kommt es im Verlauf der Krankheit und in der Rekonvaleszenz zu Mischinfektionen mit anderen Bakterien, namentlich Diplo- und Streptokokken. Die Prognose soll dann günstiger sein.

Eine besondere Besprechung erfordern noch die Fälle von Pestseptikämie, bei denen der Pesterreger, ohne daß es zu erheblichen Drüsenschwellungen kommt, gleich in das Blut übergeht. Ihre Abgrenzung gegen die beiden anderen Formen der Pest ist nicht immer scharf möglich, da bei allen Pesterkrankungen, die tödlich enden, Pestsepsis einzutreten pflegt. Klinisch verläuft die Erkrankung stürmischer und schwerer als der Pestbubo. Sie pflegt häufig zu plötzlichen Todesfällen zu führen. Wichtig ist diese Form der Pest deshalb, weil sie im Gegensatz zur Beulenpest hochinfektiös sein kann (z. B. durch Ausscheiden der Pestbacillen mit Urin) und

weil sie zu sekundären Ansiedelungen der Pesterreger an den verschiedenen Körperteilen führen kann (z. B. Meningitis, Nephritis). Die sichere Diagnose dieser Pestform wird beim Lebenden meist nur durch die klinischen Anzeichen und die bakteriologischen Untersuchungsergebnisse möglich sein.

Eine eingehende Schilderung der in ihrem Krankheitsbilde so wechselreichen Pest, speziell der selteneren klinischen Krankheitsformen, erübrigt sich in diesem Handbuch, dagegen soll hier auf die **pathologisch-anatomischen Befunde** bei den am häufigsten vorkommenden Pestformen kurz eingegangen werden.

Bei der Drüsenpest, der häufigsten und eigentümlichsten Lokalisation des Pesterregers, welche der Seuche von alters her den Namen gegeben hat, kommt es zur Bildung eines Bubo, der sich als geringere oder stärkere, rascher oder langsamer sich entwickelnde entzündliche Anschwellung einer oder mehrerer Lymphdrüsen darstellt. Jede äußere Lymphdrüse kann erster Krankheitssitz sein. In den weitaus meisten Fällen (75 Proz.) entsteht der Bubo in der Leistenbeuge oder im oberen Schenkeldreieck, häufig in der Achselhöhle oder — besonders bei Kindern — am Halse, in einzelnen Fällen sind die Drüsen am Hinterkopf, in der Ellenbeuge oder in der Kniekehle, die vorderen oder hinteren Ohrdrüsen Sitz der Entzündung. Diese Form der Pest ist an und für sich wenig infektiös.

Wir unterscheiden nach Albrecht & Ghon den primären Bubo, der den primären örtlichen Herd und die erste Etappe der geschehenen Infektion darstellt von den sekundären, die erst nach dem Eintritte der Allgemeininfektion, d. h. nach der Ueberschwemmung der Blutbahn mit Bacillen in den verschiedensten, oft vom primären Bubo weit entfernten Lymphdrüsen metastatisch entstehen. Dieser Einbruch von Pestbacillen in den Blutstrom erfolgt immer vom primären Bubo aus.

In sehr schweren Fällen, bei denen rasch eine Allgemeininfektion eintritt, kommt es manchmal nicht zur Ausbildung eines typischen primären Bubo; bei der anatomischen Untersuchung finden sich aber doch geschwellte Drüsen, die mehr oder weniger denselben Grad der Veränderung zeigen.

Die im primären Bubo sich abspielenden Veränderungen sind hämorrhagisch-nekrotischer und entzündlicher Natur; die normalgroßen oder vergrößerten, selten über taubeneigroßen Lymphdrüsen sind mit dem serös oder hämorrhagisch infiltrierten Bindegewebe zu einem Paket vereinigt. Die Drüsen und ihre Umgebung zeigen je nach der Heftigkeit des Prozesses und der Dauer der Krankheit alle Grade der Entzündung: von der einfachen speckigen oder markigen Schwellung bis zur sulzigen Durchtränkung und blutigen Infarzierung, von der Erweichung und Verflüssigung bis zur Vereiterung und völligen Nekrose, alles bedingt durch eine wahre Bacilleninfiltration. Wie das periglanduläre Bindegewebe können auch die Faszien, das Fettgewebe, die Muskeln, Gefäße und Nervenscheiden in weiter Ausdehnung von der ödematösen fadenziehenden, massenhaft Pestbacillen enthalteneden Durchtränkung befallen sein. Die sekundären Bubonen erreichen meist nicht den Umfang der primären und sind durch gleichmäßige Hyperämie, vereinzelte Hämorrhagien und medulläre Schwellung ausgezeichnet.

Der hämorrhagische Charakter der Pest zeigt sich in den zahllosen Blutungen in den verschiedensten Organen; fast ausnahmslos finden sie sich in der Wand der großen Venenstämme im Bereiche eines primären Bubo, dann in den serösen Häuten (namentlich Epi- und Perikard), auf der Schleimhaut des Verdauungskanals, namentlich des Magens und des Coecums und in den parenchymatösen Organen. Außerdem findet man hochgradige parenchymatöse Degeneration der inneren Organe, insbesondere der Leber, der Nieren und des Herzmuskels, ferner einen mehr oder weniger beträchtlichen akuten Milztumor, besonders in den septischen Fällen. Zuweilen sind in der Milz und in der Leber eitrige Infarktherde, die massenhaft Pestbacillen enthalten.

França beobachtete bei der Pest in Oporto 1899 häufig Hautläsionen und Blutungen der verschiedensten Ausdehnung an allen Teilen des Körpers, doch nie so gedrängt, daß sie den im Mittelalter gebräuchlichen Namen „schwarze Pest“ *) hätten rechtfertigen können. Bei 110 ausgeführten Sektionen wurden 46mal Hautblutungen festgestellt und nur in drei dieser Fälle fanden sich keine Pestbacillen im Blute. Außer Petechien und Ekchymosen wurden 11 Karbunkel (davon 7 primärer Natur), 6 Pusteln und einmal Pemphigus beobachtet. In Präparaten aus den Karbunkeln fanden sich außer anderen Bakterien Involutionsformen der Pestbacillen. Der makro- und mikroskopische Anblick der Pestpusteln ist mit der Blatternpustel völlig identisch; in den blutigen Herden fanden sich einzelne Haufen von Pestbacillen. Bei dem Fall von Pemphigus wurden unter der Pemphigusblase zwischen den gelockerten und nicht mehr färbbaren Zellen des Stratum germinativum zahlreiche Pestbacillen, meist als Diplobacillen, im Innern der Blase viele und im Corium große Haufen gut färbbarer Bacillen, besonders in der Nähe der Gefäße gefunden. Einige Kapillaren enthielten ganze Pfröpfe von Pestbacillen.

Die Hautpest (im engeren Sinne) äußert sich in dem Auftreten von Pestkarbunkeln und -pusteln. In manchen Fällen stellt die Pustel oder der dem Milzbrandkarbunkel ähnliche Pestkarbunkel die primäre Infektion beim Eindringen der Pestbacillen dar. Außerdem entwickelt sich derselbe aber sekundär im Verlaufe der Krankheit bei einem Individuum mit schon vorhandenem Bubo auf dem Wege der Metastasen durch die Blutbahn oder der rückwärtigen Lymphstauung. Stets ist bei den Karbunkeln Bubonenbildung vorhanden. Bei der Pestpustel sieht man oft entzündete Lymphgefäße zu dem nächsten Drüsenlager führen, in welchem sich dann ein Bubo zu entwickeln pflegt.

Die Pustel entsteht als ein linsengroßer, brauner Fleck auf der Haut, in dessen Umgebung die Haut hochrot und brennend wird; es entwickelt sich dann ein Bläschen bis zur Haselnußgröße mit trübem, Pestbacillen enthaltendem Inhalt und dunkelrotem Rand. Gotschlich, sowie Zabolotny beobachteten das Auftreten von über den ganzen Körper verbreiteten varicellenartigen Pusteln, deren seröser Inhalt kulturell Pestbacillen enthielt.

Ueberschreiten die Pestbacillen die Grenzen des Bubo und gelangen in das Blut, dann kommt es zu dem Bilde der Pestseptik-

*) Zur Erklärung des Namens „schwarzer Tod“ sind eine Reihe von Angaben gemacht. Man hat z. B. angenommen, daß speziell die Pestpneumonie wegen des mit dunklem Blut vermischten Auswurfs zu dieser Bezeichnung Veranlassung gegeben hat. Albrecht glaubt, daß es speziell die bei dieser Krankheitsform auftretende enorme Cyanose ist, von der die Bezeichnung herstammt. Wherry hält auf Grund von Tierversuchen Beziehungen zwischen der Ernährung und dem Auftreten des Hämorrhagien bei Pesterkrankungen auch beim Menschen für wahrscheinlich. Nach seiner Ansicht wäre der Name „schwarzer Tod“ dadurch zu erklären, daß in der Ernährung heruntergekommene pestkranke Menschen besonders stark zu Hämorrhagien neigen.

ämie und es erfolgt der Tod oft in wenigen Stunden. Fast ausnahmslos bildet sich dabei sehr schnell ein bedeutender, empfindlicher Milztumor. Im Blute finden sich dann zahlreiche Pestbacillen, ebenso in den Se- und Exkreten, namentlich im Harn, in den Faeces, in der Galle, auch im terminalen Lungenödem. Der Befund von einzelnen Pestbacillen im Blute ist ziemlich häufig und berechtigt noch nicht zu der Annahme von Septikämien (Uriarte u. a.); es sind viele Fälle bekannt, bei denen Pestbacillen vereinzelt oder in mäßiger Menge im Blut nachgewiesen werden konnten und die in Genesung übergingen. Eine richtige Ueberschwemmung des Körpers mit Pestbacillen findet meist wohl erst kurz vor dem Tode statt.

Die Indische Kommission hat neuerdings Beobachtungen über Septikämie bei der menschlichen Pest angestellt und gefunden, daß eine ausgesprochene Septikämie (die nicht notwendig unvereinbar mit Genesung ist) öfters viele Stunden (72) vor dem Tode vorhanden ist. Im allgemeinen nimmt der Grad der Septikämie zu, wenn der Exitus bevorsteht, indes sind davon auch Ausnahmen beobachtet.

Weitere Untersuchungen derselben Kommission bei Septikämie ergaben, daß solche in einer Untersuchungsreihe von 29 Kranken bei 22 Kranken vorlag. In 8 Fällen erwies sich der Urin bei subkutaner Verimpfung auf Meerschweinchen infektiös, und zwar in einem Falle, ohne daß im Blut des Kranken Pestbacillen nachgewiesen werden konnten. In einer anderen gleichangestellten Versuchsreihe waren 11 unter 57 Urinproben von 37 Patienten bei der gleichen (subkutanen) Applikation infektiös, dagegen nicht, wenn der Urin auf die skarifizierte Haut des Versuchstieres übertragen wurde. Unter 20 Versuchen mit Faeces fiel nur einer positiv aus. Die Meerschweinchen konnten im übrigen wochenlang in enger Berührung mit verunreinigtem, häufig erneuertem Bettzeug von pestkranken Menschen gehalten werden, ohne daß sie sich mit Pest infizierten. Von 194 Ratten, die mit Urin von menschlichen Pestfällen gefüttert wurden, erkrankte keine.

Was schließlich die Lungenpest betrifft, so spielt diese Form bei manchen Epidemien eine große Rolle, sie tritt aber meistens gegenüber der Drüsenpest an Häufigkeit zurück. Childe hat bei der Epidemie in Bombay zuerst den Nachweis erbracht, daß der Pestbacillus eine Lungenentzündung hervorrufen kann. Man unterscheidet primäre und sekundäre Pestpneumonien. Bei der ersteren stellt der pneumonische Herd die primäre Lokalisation dar, während die sekundäre Pneumonie zum bereits ausgebildeten Bilde der Pest als ein zweites Symptom sich zugesellt. Bei der Sektion findet man entweder herdförmige Pneumonien oder konfluierende Lobulärpneumonien, welche die Unterlappen bevorzugen. Die Bronchialdrüsen zeigen dieselben Veränderungen wie die äußeren primären Bubonen. Nach Cazamian sind die Pestpneumonien keine Broncho-, sondern Peripneumonien.

Die weit häufigeren sekundären Pestpneumonien können sich bei jedem Fall von gewöhnlicher Bubonenpest finden, entgehen aber oft der klinischen Beobachtung; nach Albrecht & Ghon handelt es sich entweder um metastatische Pneumonien in Form von multiplen, kleinen und größeren, peripher, subpleural sitzenden Herden oder um echte Aspirationspneumonien, die dadurch entstehen, daß Partikelchen der in diphtherischem Zerfall begriffenen Bubonen der Tonsillen und Lymphfollikel direkt aspiriert werden.

Ein von Voges beobachteter Patient erkrankte mit Halsschmerzen; die Besichtigung der Mundhöhle ergab nur leichte Röte der hinteren Rachenwand; in dem davon abgekratzten Schleim befanden sich Pestbacillen in beträchtlichen Mengen. Erst am dritten Tage stellte sich Fieber ein und es

entwickelte sich ein typischer Pestfall mit Bubonen, Pneumonie und Septikämie. Sowohl während der Erkrankung wie in der Rekonvaleszenz noch nach 4 Wochen wurden im Auswurf massenhaft Pestbacillen gefunden.

Oft finden sich im Auswurf Pestbacillen auch in leichten Fällen von Lungenerkrankung ohne deutliche Symptome einer Lungenentzündung; solche Fälle verlaufen dann unter dem Bilde einer gewöhnlichen Bronchitis. Ueberhaupt findet man bei der Sektion sehr häufig diffuse Bronchitis. Besonders leicht scheint die Lungenpest zu einer lange vorher bestandenen chronischen Lungenerkrankung, namentlich zu tuberkulösen Prozessen hinzuzukommen; offenbar findet der Pestbacillus in derartigen Herden einen günstigen Boden für seine Ansiedelung. In Bombay ließ sich eine Zunahme der Todesfälle an Erkrankungen der Respirationsorgane und an Lungenschwindsucht parallel der Pestmortalität statistisch feststellen.

Auf die **Prognose und Therapie** der Pesterkrankung des Menschen soll hier nicht näher eingegangen werden. Die Mortalität bei gewöhnlichen Bubonenpestepidemien schwankt in weiten Grenzen (zwischen 30 bis 90 Proz.). Bei der Pestpneumonie ist die Prognose sehr ungünstig, da diese meist tödlich endet.

Bezüglich der Serumtherapie werden im Kapitel „Immunität" nähere Angaben folgen. Erwähnt sei hier, daß man (auf Grund von Tierversuchen) in neuerer Zeit die chirurgische Behandlung des Pestbubo (bei gleichzeitiger Seruminjektion) versucht hat. Neben dem Serum wird auch Adrenalin empfohlen.

Die chirurgische Behandlung der Bubonen war bereits von Terni empfohlen. Er ging dabei von der Erwägung aus, daß der Pestbacillus in den Lymphgefäßen keine günstigen Entwickelungsbedingungen findet und daß nur in den Drüsen sich der wirkliche Infektionsherd bildet. Die Infektion der Drüse geht vom Sinus aus und entwickelt sich aus einem oder mehreren Bacillenherden, die allmählich die Masse des Parenchyms überfluten; der Uebergang der Bacillen aus der Drüse in die Blutbahnen mittels Läsion der Gefäßwand erfolgt erst sehr spät und die Drüse stellt daher einen wirklichen Filter dar. Durch die möglichst frühzeitige Exstirpation des primären Bubos, die leicht eventuell unter Narkose auszuführen ist, wird die primäre Lokalisation der Bacillen im Organismus und damit der Ausgangspunkt der allgemeinen Infektion zerstört. Man soll nach Terni nicht die Eiterung des Bubo abwarten, da um diese Zeit schon viel Toxin gebildet ist; die einfache Inzision des Bubo hat nicht dieselbe Wirkung. Außerdem empfiehlt Terni Kompressen mit Sublimat und die Einspritzung von 1-prom. Sublimat in und um die Masse des Bubo, besonders wenn man von der umgebenden Geschwulst eine Mischinfektion von Streptokokken vermutet; ferner soll man trotz der chirurgischen Behandlung Serum einspritzen oder die von Baccelli empfohlene intravenöse Injektion von 1-prom. Sublimat versuchen. Die Erfolge dieser chirurgischen Behandlung im Pestspital zu Rio de Janeiro während der Epidemie 1900/01 waren anscheinend sehr günstig; bei einer Zahl von 642 Operierten betrug die durchschnittliche Sterblichkeit nur 10—15 Proz., je nach den Fällen in bezug auf die Zahl und Lokalisation der Bubonen und den Zeitpunkt der Behandlung. Die meisten Todesfälle ereigneten sich unter den Kranken mit mehr als fünf Krankheitstagen, bei denen die allgemeine Infektion schon zu vermuten war; die Operation wurde aber in allen, auch in den schwersten Fällen, ausgeführt. Klinisch ließ sich nach der Operation ein Abfall des Fiebers und Verschwinden aller Symptome (Delirien, Tachykardie, Dyspnoë) feststellen. Zur Demonstration der Wirkung wurde bei Doppelbubonen die Exstirpation nur eines Bubos ausgeführt und zugleich Serum angewendet. Die Besserung der Kranken war sofort augenscheinlich, aber in den folgenden Tagen stieg die Temperatur wieder auf 39° und die Delirien und die Tachykardie dauerten fort. Wenn die Kur mit der Exstirpation des zweiten Bubos vervollständigt wurde, hörten in wenigen Stunden die Erscheinungen der Intoxikation auf und der Kranke befand sich in völliger Rekonvaleszenz. Auch Kitasato empfiehlt die frühzeitige Exstirpation des primären Bubo verbunden mit Serum-

behandlung als die aussichtsvollste Behandlungsart; es ist nur zu hoffen, daß die günstigen Ergebnisse dieser mit unseren seitherigen Anschauungen vielfach in Widerspruch stehenden Behandlungsmethoden der Pest auch bei der Nachprüfung bei schweren Epidemien sich bestätigen. Günstiger als die Exstirpation scheint die Kombination von Serumtherapie und Inzision zu sein (s. S. 274).

Von Rai Bahadur Kailaschander wurde zuerst chlorsaures Adrenalin in Indien und später auch von Anderson in London als Heilmittel bei Pest angewandt, um der starken Hyperämie der hauptsächlich betroffenen Organe (Milz, Drüsen usw.) entgegenzuwirken. Nach statistischen Untersuchungen in Kapstadt (Thornton) ergab sich, daß die Mortalität der mit Adrenalin behandelten Pestfälle 26 Proz., der nicht mit Adrenalin Behandelten dagegen 35,9 Proz. war (bei den in Spitälern behandelten Pestfällen).

IV. Bakteriologische Pestdiagnose.

Die Diagnose der Pest aus dem klinischen Verlauf allein ist nur innerhalb der Epidemie zu stellen, außerhalb derselben bedarf es stets der bakteriologischen Untersuchungsmethoden. Insbesondere sind dieselben notwendig zur Feststellung der „ersten" Fälle; auch Lungenpest kann nur durch die bakteriologische Untersuchung festgestellt werden. Da diese unter Umständen sehr schwierig ist, so kann sie nur von einem geschulten Bakteriologen ausgeführt werden.

Die Entnahme von Pestmaterial zur Versendung sollte möglichst vermieden werden, im allgemeinen sollte die Untersuchung eines pestverdächtigen Falles stets an Ort und Stelle durch einen bakteriologischen Sachverständigen erfolgen.

Beim experimentellen Arbeiten mit Pest, insbesondere bei Tierversuchen müssen Sicherungsmaßregeln ergriffen werden. In Deutschland wurden für die Errichtung und den Betrieb von solchen Pestlaboratorien ganz bestimmte Vorschriften erlassen (Veröffentlichungen des K. Gesundheitsamtes 1902, Nr. 38. Besondere Beilage). Auch Markl hat die für Pestlaboratorien notwendigen Sicherungsmaßregeln zusammengestellt. Sehr zu wünschen ist die völlig isolierte Lage solcher Laboratorien, wie dies z. B. in Petersburg (Fort Alexander I) der Fall ist. Alle Laboratoriumsgeräte müssen eine einfache Reinigung und Desinfektion gestatten. Türen, Fenster, Fußboden, Luftschächte usw. sind so einzurichten, daß das Eindringen von Fliegen und Ratten unmöglich ist. (Siehe auch beim Kapitel Immunität: Herstellung des Berner Pestserums.)

Der **Gang der bakteriologischen Untersuchung** ist nach den bereits ausführlich besprochenen Methoden im allgemeinen folgender:

1. Mikroskopisches Präparat.
2. Aussaat auf Agarplatten (Züchtung bei 30° C bzw. 22° C und im Eisschrank) und eventuell auch auf Gelatineplatten (Züchtung bei 22° C, sowie im Eisschrank, letzteres bei stark verunreinigtem Material).
3. Tierversuch.
   a) Verimpfung auf Meerschweinchen.
   b) Verimpfung auf Ratten.
4. Identifizierung der gezüchteten Pestkultur (Agglutinationsprobe).

Bei den einzelnen Abschnitten der bakteriologischen Untersuchung ist zunächst zur **mikroskopischen und kulturellen Diagnose** folgendes zu bemerken:

Wie wir gesehen haben, zeigt der Pestbacillus eine Reihe morphologischer und kultureller Merkmale, wie Polfärbung, Färbung nach Gram, Polymorphie im Ausstrichpräparat, bestimmte Wachstumseigen-

tümlichkeiten auf Agar, Gelatine, Blutserum und in Bouillon, sowie Bildung der Involutionsformen auf 3-proz. Kochsalzagar. Bei Berücksichtigung dieser Merkmale wird die Diagnose in manchen Fällen durch die mikroskopische und kulturelle Untersuchung allein möglich sein, insbesondere während einer Epidemie. Dagegen bedarf es bei der Diagnose der „ersten" eingeschleppten Fälle, sowie bei der Untersuchung von Tierkadavern, Schmutzabfällen usw. unter allen Umständen des Tierversuches und der Agglutinationsprobe, ehe die schwerwiegende Diagnose auf Pest abgegeben werden kann. Speziell die mikroskopische Untersuchung und hier wieder die sog. „Polfärbung" genügen in derartigen Fällen keineswegs. Viele der pestähnlichen Bakterien geben eine mehr oder weniger deutliche Polfärbung. Gotschlich erhielt sogar bei der erwähnten Essigsäurebehandlung einmal auch bei einer unzweifelhaften Kultur vom Bact. typhi so typische Polfärbung, daß die Aehnlichkeit mit Pestbacillen ganz unverkennbar war. Auch sporenbildende Bakterien können Polfärbung vortäuschen (Gauducheau). Andererseits kann die Polfärbung auch bei Pest selbst undeutlich sein (Friedrichsen).

Der kulturelle Nachweis der Pestbacillen ist häufig besonders erschwert bei Anwesenheit von anderen Bakterien, wie im Sputum, in Faeces u. a. In der Regel wachsen diese Begleitbakterien rascher und üppiger als die Pestbacillen und verhindern so deren Entwickelung mehr oder weniger vollständig. Insbesonders unterliegt der Pestbacillus beim gleichzeitigen Vorhandensein von B. coli, auch von Streptococcus pyogenes und Diplococcus pneumoniae. Diese Ueberwucherung findet man namentlich auf Agarplatten, die bei 30 bis 35° C gehalten wurden. In solchen Fällen kam die Deutsche Kommission zu positiven Resultaten, wenn das Material in feiner Schicht auf erstarrte Gelatineplatten ausgestrichen und die Platten bei 20 bis 22° C gehalten wurden. Die Pestbacillen wachsen bei dieser Temperatur noch recht üppig, während die konkurrierenden Bakterienarten in ihrer Entwickelung stark zurückgehalten werden. Albrecht & Ghon sehen dagegen von der Gelatineplatte ganz ab und empfehlen nur Agarplatten, die teils bei Temperaturen von 30° C, teils bei solchen von 20° C gehalten werden sollen. Die Gelatineplatte hat nach Albrecht & Ghon den Nachteil, daß eine leichte Verflüssigung eintreten und ein Weicherwerden der Gelatine unangenehme Folgen haben kann; auch ist das Aussehen der Kolonien auf der Agarplatte so charakteristisch, daß eine Diagnose sich ebenso leicht ermöglichen läßt wie bei der Gelatineplatte.

Auch Kolle & Otto stehen im Prinzip auf Grund von Erfahrungen, welche sie an 45 genauer studierten Pestkulturen gesammelt haben, auf dem gleichen Standpunkt. Speziell die diagnostisch so wichtige „Randbildung" ist auf der Agarplatte schon nach 24 Stunden meist sehr schön vorhanden, während sie auf der Gelatineplatte keineswegs zu dieser Zeit immer deutlich ist und oft erst nach mehreren Tagen charakteristisch wird.

Neben der „Randbildung" hat die Bildung der „Involutionsformen" auf Kochsalzagar, die bei den Pestbacillen schon nach 24-stündigem Wachstum erfolgt, eine gewisse diagnostische Bedeutung, doch muß man damit rechnen, daß auch bei den der Pest nahe stehenden und anderen Bakterien (s. Musehold) ähnliche Wuchsformen

beobachtet werden, wenn diese nach Zlatogoroff hier auch nicht so prompt wie bei den Pestbacillen auftreten.

Dagegen hat die sogen. „Schlingenbildung", welche bei 18- bis 24-stündigen Oberflächenkolonien auf Gelatine (Eisschrank) meist deutlich zu erkennen ist, schon eher eine größere Bedeutung. Allein, abgesehen davon, daß dieses Wachstum nicht regelmäßig aufgefunden wird, kann es nicht zur Abgabe der „Pestdiagnose" zwingen, da auch andere Bakterien ähnliche Bildungen zeigen (Kolle).

Bei der Beschickung der Agarplatten verfährt man bei frischem, nicht faulem Material am besten so, daß man eine Oese Organsaft, Blut oder Auswurf in der üblichen Weise direkt zur fraktionierten Herstellung von Oberflächenplattenkulturen verwendet und sich zur Sicherheit mehrere Serien solcher Platten anlegt. Ist das Material faul und nach Ausweis des mikroskopischen Präparates mit anderen Bakterien verunreinigt, so ist von Kolle die Herstellung einer Bouillonaufschwemmung vor der Beschickung der Platten empfohlen. Man hat bei der Anlegung der Agarplatten Sorge zu tragen, daß dieselben nicht mit Kondenswasser auf der Oberfläche benetzt sind, was sich am besten dadurch erreichen läßt, daß man sie vor der Beschickung zwei Stunden offen mit der Fläche nach unten im Brutschrank aufstellt. Von den beschickten Agarplatten wird ein Teil bei etwa 30° C, der andere bei Zimmertemperatur bzw. im Eisschrank gehalten, letzteres ist namentlich bei stark verunreinigtem Material geboten.

Die Untersuchung der Agarplatten wird nach 18 bis 36 Stunden in der Weise vorgenommen, daß man zunächst nach Kolonien mit Randbildung mittels der schwachen Vergrößerung sucht. Von den verdächtigen Kolonien werden Ausstrichpräparate und hängende Tropfen angelegt. Auch Klatschpräparate können unter Umständen nützlich sein. Gleichzeitig wird die orientierende Agglutinationsprobe angestellt. Von den etwa agglutinierten Kolonien erfolgt dann die Ueberimpfung auf Agarröhrchen. Reicht das Material aus, so ist natürlich die Impfung von Meerschweinchen und Ratten und die quantitative Agglutinationsprobe mit dem Material von der Originalplatte sofort anzuschließen.

Die Aussaat auf Gelatineplatten entspricht ganz dem bei der Besäung der Agarplatten angegebenen Verfahren. Von den beschickten Platten wird ein Teil bei etwa 20°, der andere im Eisschrank gehalten, letzteres besonders bei stark verunreinigtem, faulem Material (Rattenkadaver). Die Untersuchung der Platten erfolgt nach 24 bis 72 Stunden. Es wird sich auch hierbei darum handeln, isolierte pestverdächtige Kolonien zu finden und auf Agarröhrchen zu übertragen (Untersuchung bei schwacher Vergrößerung auf Randbildung und im gefärbten Klatschpräparat auf Schlingenbildung). In der Regel ist allerdings nach 24-stündigem Wachstum, also zu einer Zeit, wo auf der bei 30° C gehaltenen Agarplatte oft bereits gut makroskopisch sichtbare Kolonien vorhanden sind, auf der Gelatineplatte meistens mikroskopisch noch nichts zu sehen.

Neben der Züchtung auf festen Nährböden ist besonders zur Untersuchung des aseptisch entnommenen Blutes von Kranken, bei denen der Verdacht auf Pestseptikämie besteht, die Aussaat in Bouillon

zu empfehlen, wie dies weiter unten näher beschrieben ist. Durch die Aussaat in Bouillon erreicht man eine solche Verdünnung des Blutes, daß die bakterizide Wirkung desselben nicht mehr zur Geltung kommen kann. Auch bei ganz vereinzelten Keimen erreicht man auf diese Weise oft eine Art „Anreicherung". Natürlich hat die Methode geringeren Wert beim Vorhandensein anderer Bakterien neben den Pestbacillen, doch empfiehlt sich auch hier der Versuch. Man muß die Züchtung dann aber bei niederen Temperaturen vornehmen, während dieselbe sonst bei 30° C zu erfolgen hat. Die weitere Untersuchung auf das Vorhandensein von Pestkeimen geschieht nach 18 bis 36 Stunden durch mikroskopische Untersuchung, Aussäen auf Agarplatten bzw. Gelatineplatten und Tierimpfung. Man wird schon nach dieser Zeit in der klar gebliebenen Bouillon, falls es sich um aseptisch gewonnenes Blut handelt, makroskopisch einige Flocken und mikroskopisch in Ketten wachsende Bakterien nachweisen können.

Für die **diagnostischen Tierversuche** kommt in erster Linie das Meerschweinchen wegen seiner hohen Empfänglichkeit für das Pestvirus in Betracht. Die pathologischen Veränderungen, welche man bei dieser Tierart bei jeder einzelnen Infektionsweise findet, sind außerordentlich charakteristisch. Von den üblichen Infektionsweisen ist neben der intraperitonealen (nur bei frischem, nicht faulem Material) und subkutanen die kutane Methode (Einreiben des Untersuchungsmaterials auf die abrasierte Bauchhaut) die wichtigste und zuverlässigste. Auch die von R. Maassen empfohlene Impfung in „Hauttaschen" scheint, besonders wenn man bei der Anlegung der Tasche jede Blutung vermeidet, Gutes zu leisten, doch bleibt zu bedenken, daß man stets mit Verlusten durch Mischinfektionen wird rechnen müssen.

Außer den Meerschweinchen eignen sich die Ratten zu diagnostischen Versuchen. Affen, welche nach neueren Untersuchungen empfänglicher für die Pest sind, als man früher allgemein annahm, kommen in unseren Breiten nicht in Betracht, da sie wegen ihrer Empfindlichkeit gegen das Klima unserer Zone nicht vorrätig zu halten sind und auch leicht Mischinfektionen erliegen. Kaninchen und Mäuse stehen an Empfänglichkeit für die Pest weit hinter den Ratten zurück. Auch gibt es pestähnliche Bakterien, welche (z. B. Hühnercholerabacillen) für Kaninchen und Mäuse bei Impfung kleinster Mengen tödlich sind. Bei den Rattenversuchen von Kolle & Otto hat sich gezeigt, daß manche der früher sehr geschätzten Infektionsmethoden, so die conjunctivale und die durch Verfütterung pesthaltigen Materials, weit an Sicherheit hinter der durch Stich mit infizierter Hohlnadel in die Schwanzwurzel zurückbleiben. Dieser letztere Infektionsmodus ist auch deshalb zu empfehlen, weil es rattenpathogene Bakterien gibt, die zwar bei subkutaner Impfung, aber nicht bei Schwanzwurzelimpfung sicher Ratten töten. Außerdem leistet diese Methode aber auch bei der Untersuchung verunreinigten Materials gute Dienste.

Neben der intraperitonealen Impfung sind also beim Meerschweinchen die kutane und die in eine Hauttasche, bei Ratten besonders die durch Stich mit Hohlnadel in die Schwanzwurzel zu empfehlen. Zur Beschleunigung der Pestdiagnose in dringenden Fällen hat Martini die Punktion der Bubonen bei den geimpften Meerschweinchen vorgeschlagen. Manteufel erprobte folgende Methode: 10 Stunden nach

der Impfung von Meerschweinchen (subkutan) Beginn der Anlegung dicker Bluttropfen, die nach vorheriger Luftfixierung in destilliertem Wasser (nach der Ross-Rugeschen Methode bei Malaria) ausgelaugt, dann fixiert und gefärbt werden. So konnten häufig frühzeitig polgefärbte Bakterien nachgewiesen werden.

Zur **Identifizierung** von den bei der Züchtung erhaltenen Kulturen ist nach allgemeinem Urteil die Agglutination mit Pestserum notwendig, nachdem man sich mikroskopisch (einfache und Gramfärbung, hängender Tropfen) von der Reinheit der Kultur überzeugt hat. Außer der quantitativen Bestimmung der Agglutinierbarkeit mikroskopisch einwandfreier Kulturen kommt unter Umständen der Kulturversuch (Züchtung in Bouillon und 1-proz. Traubenzucker in Gärungsröhrchen) und die Tierimpfung in Betracht. Letzteres naturgemäß dann, wenn die Gewinnung der Reinkultur aus dem Züchtungsversuch (ohne daß Tierexperimente vorliegen) gelang.

Das Serum von künstlich immunisierten Tieren hat eine hohe agglutinierende Wirkung und kann zur Identifizierung einer verdächtigen Kultur mit Vorteil verwendet werden (Kossel & Overbeck, Markl, Kolle & Martini). Das Pestserum hat streng spezifische Eigenschaften und agglutiniert nur den Pestbacillus, dagegen keine diesem nahestehende Bakterienart aus der Gruppe der Erreger hämorrhagischer Septikämien, mit Ausnahme vielleicht des Bacillus der Pseudotuberkulose der Nager (s. unten). Je geringer die Virulenz des Peststammes, desto stärker wird derselbe im allgemeinen von dem Serum agglutiniert. Das vom Pasteurschen Institut gelieferte Pestserum agglutinierte Peststämme verschiedener Virulenz zum Teil noch in Verdünnungen von 1:1000 bis 1:6000 (Kolle & Martini). Serum von normalen Tieren zeigte selbst unverdünnt keine Wirkung. Namentlich empfehlen Kolle & Martini die Agglutination zur Differenzierung von avirulenten Kulturen, bei denen der Tierversuch versagen kann. Das Pestserum ist durch diese Eigenschaft den kulturellen Unterscheidungsmethoden sogar überlegen; eine einzige Agglutinationsprobe mit Kontrollversuch genügt und gestattet oft sofortiges Urteil.

Die Methodik der Agglutinationsprobe nach Pfeiffer-Kolle ist folgende: Mittels frisch bereiteter, behufs Klärung zweimal durch gehärtete Filter filtrierter 0,8-proz. Kochsalzlösungen werden Verdünnungen des Immunserums hergestellt in der Weise, daß die gewünschte Serumdosis (0,1—0,05—0,02—0,01 usw.) stets in 1 ccm Flüssigkeit enthalten ist. In jedem der mit einer bestimmten Serumverdünnung beschickten Reagenzgläschen wird die gleiche Menge 1- bis 2-tägiger Kultur (1 Oese) gleichmäßig und fein an der Wand verrieben und dann vorsichtig in die Flüssigkeit abgeschwemmt, so daß eine homogene Aufschwemmung entsteht. Statt der Oese (Normalöse = 2 mg) Kultur kann man auch eine möglichst homogene Aufschwemmung von Agarkulturen in Bouillon oder besser in 0,8-proz. Kochsalzlösung verwenden, von der man mittels Pipetten gleiche Mengen in die einzelnen Röhrchen bringt. Ein Vergleich mit Verdünnungen von normalem Pferdeserum ist stets erforderlich, ebenso die Kontrolle mit einer echten Pestkultur. (Die eine gleichmäßige Aufschwemmung oft verhindernde klebrige Beschaffenheit der Kultur kann, wie schon erwähnt, nach Segawa durch Behandeln mit alkalischer Kochsalzlösung aufgehoben werden.) Die Röhrchen läßt man bei Bruttemperatur bestimmte Zeit ($^1/_2$—1 Stunde lang) ruhig stehen. Die Prüfung der Agglutination erfolgt dann am besten makroskopisch oder nur mit Hilfe der Lupe in der Weise, daß man nach vorsichtigem Schütteln der Röhrchen von unten nach oben gegen das von der Zimmerdecke reflektierte Licht sehend die Röhrchen einzeln betrachtet.

Nach Aujezki & Wenhardt eignet sich auch der Haffkinesche Impfstoff zur Agglutinationsprobe, doch ist die Reaktion mit lebenden Bacillen

deutlicher. Shibayama beobachtete bei Untersuchung von 39 verschiedenen Pestkulturen, daß durch das gleiche Serum die verschiedenen Stämme in ganz verschiedenem Maße (1:25 bis 1:600) agglutiniert werden. Diese Unterschiede traten besonders bei 32° ein; es zeigte sich, daß die schwer agglutinierbaren Stämme (1:50) eine zähe fadenziehende Beschaffenheit haben, die leicht agglutinierbaren (1:600) dagegen wenig schleimig sind. Kulturen, die bei 32° wenig schleimig und leicht agglutinierbar waren, werden bei Wachstum bei 37° stark schleimig und wenig agglutinierbar; andererseits bewirkt längeres Wachstum im Eisschrank (3 Tage bei 6—8°) eine Abnahme der schleimigen Beschaffenheit und eine Zunahme der Agglutinabilität; ebenso bewirkte mehrfaches Auswaschen der Kulturen mit physiologischer Kochsalzlösung bessere Agglutination. Ein Zusammenhang zwischen stärkerer Virulenz und schwerer Agglutinierbarkeit war nicht festzustellen; vielmehr hängt diese ausschließlich von der Beschaffenheit der Kultur und diese wieder von der Wachstumstemperatur ab.

Otto fand bei den von ihm untersuchten 45 Peststämmen stets deutliche spezifische Agglutination durch das Pestserum, die eine Identifizierung der Kulturen mit Sicherheit gestattete. Nur einige ganz avirulente Kulturen agglutinierten unregelmäßig.

Die Agglutination war bei den 45 Stämmen:

Bei der Serumverdünnung	1. typisch: bei 41 Stämmen						2. atypisch (d. h. sich mit der Serumkonzentration nicht steigernd): bei 4 Stämmen	Summa
	sehr stark	stark	deutlich	schwach	fraglich			
1:100	20	21	0	0	0	= 41	4	= 45
1:200	1	16	18	6	0	= 41	4	= 45
1:500	0	1	10	12	1	= 24	4	= 26
1:1000	0	0	0	0	0	= 0	4	= 4

Während bei allen frisch aus dem Menschen gezüchteten virulenten Kulturen und auch allen anderen, schon länger künstlich fortgezüchteten Kulturen die Agglutination stets einwandfrei verlief, war bei einigen nahezu avirulenten Stämmen, die auch schon von normalem Serum nicht unerheblich beeinflußt wurden, die Agglutination mit spezifischem Pestserum nicht so typisch wie bei frischen virulenten Kulturen. Solche alten Kulturen, die sonst zwar noch die für die Pest charakteristischen morphologischen Merkmale zeigen können und zum Teil auch in ganz großen Dosen eine tödliche Pestinfektion bei empfänglichen Versuchstieren hervorzubringen vermochten, sind eben zur Differenzierung mittels der Agglutinationsprobe wenig geeignet. Daß es sich in der Tat um Pestkulturen handelte, konnte dadurch bewiesen werden, daß es gelang, mit ihnen einerseits ein spezifisch Pestbacillen agglutinierendes Serum an Kaninchen herzustellen und andererseits auch Meerschweinchen gegen virulente Pest zu immunisieren. Für die praktische Pestdiagnose dürften derartige Kulturen nie in Frage kommen. Es sei hier noch hervorgehoben, daß dieser schlechte Ausfall der Agglutination nicht so aufzufassen ist, als ob es sich um Peststämme handelt, die deshalb nicht agglutiniert werden, weil sie vielleicht einer anderen „Gattung" Pest angehörten. Vielmehr handelt es sich nur um alte Kulturen, die, wie dies z. B. beim Stamme Maassen verfolgt werden konnte, früher gut agglutiniert wurden, dann aber durch äußere, zum Teil künstliche, Einflüsse ihre Agglutinationsfähigkeit immer mehr eingebüßt haben. Diese Angaben stehen nicht im Widerspruch zu den obigen Befunden von Kolle, daß schwachvirulente stärker und rascher agglutiniert werden als frische virulente. Die Agglutinierbarkeit der Pestkulturen geht erst bei ganz alten Kulturen und nur durch besondere, meist chemische Einflüsse verloren.

Als Hauptergebnis bei den verschiedensten Agglutinationsversuchen hat sich gezeigt, daß die Pestkulturen aus den verschiedensten Epidemien und Ländern durch Pestserum gleichmäßig beeinflußt wurden. Signorelli hat neuerdings Agglutinationsversuche auch mit Bacillen aus der letzten Lungenpestepidemie angestellt und (wie zu erwarten) gefunden, daß mit Beulenpestbacillen (die in Europa und Indien gezüchtet waren) hergestellte Sera die Bacillen aus der Mandschurei spezifisch agglutinierten.

Ein merkwürdiges Verhalten gegenüber der Agglutination zeigte die bereits oben erwähnten Kultur Gotschlichs. Sie wurde von Pestserum, das andere Stämme bis 1:1000 agglutinierte, nur bis 1:150 beeinflußt, während ein mit

dieser Kultur hergestelltes Serum den homologen Stamm selbst bis 1:1500, echte Pestkulturen nur bis 1:150 agglutinierte.

Nach den Untersuchungen von Kolle tritt auch eine „Gruppenagglutination" mit pestähnlichen Bakterien nicht ein.

Nach Zlatogoroff sollen dagegen Bacillen der Gruppe „Pseudotuberkulose der Nager" auch von Pestserum beeinflußt werden. Er fand mit seinen Pestseris folgende Resultate:

	Peststämme	Typhus und Coli	Pseudotuberkulose
Pestserum I agglutinierte	1:150--500	0	1:300—500
„ II „	1:50 —300	0	1:300
„ III „	1:100—200	0	1:20

Wie diese Resultate zu erklären sind, und ob hier in der Tat „Gruppenagglutination" vorliegt, muß zunächst noch offen gelassen werden; ein endgültiges Urteil allein auf Grund der Tabellen Zlatogoroffs ist schon deshalb nicht möglich, weil aus ihnen nicht ersichtlich ist, wie hoch die Pseudotuberkulose-Stämme von dem homologen Normalserum beeinflußt wurden. Allerdings gibt neuerdings auch McCoy an, daß Pseudotuberkulosebacillen durch Pestserum agglutiniert werden, dagegen soll ihre Differenzierung durch die Präzipitation möglich sein (siehe pestähnliche Bakterien).

Nach Zlatogoroff kann man auch die Phagocytosereaktion zu diagnostischen Zwecken benutzen, wenn ein hochwertiges Serum und eine virulente Kultur zur Verfügung stehen. (Weiteres siehe Kapitel Immunität.)

Nachdem wir so die Untersuchungsverfahren im allgemeinen geschildert haben, wird es noch notwendig sein, kurz auf die Beurteilung des bakteriologischen Befundes in den einzelnen Fällen einzugehen. Die bakteriologische Pestdiagnose ist in den verschiedenen Fällen eine ganz verschieden schwierige Aufgabe. Im allgemeinen leicht ist sie, wenn es sich um pestkranke Menschen zu Epidemiezeiten handelt, da nach allgemeinen Erfahrungen in über drei Viertel aller Fälle der Nachweis der Pestbacillen ohne Schwierigkeiten gelingt und die Beurteilung des Befundes leicht ist. Schwieriger ist die Aufgabe schon bei den sogenannten „ersten" Fällen und bei unbestimmter klinischer Diagnose. In noch stärkerem Grade treten uns aber Schwierigkeiten entgegen, sobald es sich um die Untersuchung faulen Materials, womöglich gar um aufgefundene und schon in Verwesung begriffene Tierkadaver und um Schmutzabfälle handelt. Hier ist die Beurteilung des Befundes oft keine leichte Aufgabe und eine endgültige Diagnose ist erst nach Anwendung aller zu Gebote stehenden wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden möglich. Besonders unangenehm macht sich dabei der Umstand geltend, daß uns ein eigentliches „Anreicherungsverfahren" bei der Pest nicht zu Gebote steht. Im einzelnen wird also verschieden zu verfahren sein, je nach der Herkunft des Untersuchungsmaterials.

Diagnose am Lebenden.

Für die Untersuchung am Lebenden kommt vor allem in Betracht der Gewebssaft von frischen Bubonen, der durch Punktion und Aspiration mit einer starken Pravazschen Spritze oder durch breite In-

zision, beides unter antiseptischen Kautelen, gewonnen wird. Der letztere Eingriff ist, wie die Erfahrung der englischen Aerzte gezeigt hat, völlig unschädlich und es tritt sogar nach der Spaltung meist Erleichterung für den Kranken ein; allerdings wird er wahrscheinlich nicht immer von den Kranken oder dessen Angehörigen gestattet werden. Die Untersuchung des gewonnenen Saftes erfolgt nach den oben angeführten Methoden. Bei bereits vereiterten und aufgebrochenen Bubonen wird das Exsudat mit Spritze oder mit Kapillarröhrchen aufgefangen. Die Diagnose ist hier schwieriger, weil solcher Eiter meist nur noch wenig lebensfähige Pestbacillen enthält. Die mikroskopische Untersuchung allein läßt in solchen Fällen im Stich, unter Umständen sogar auch das Kulturverfahren; erst der Tierversuch, insbesondere das Einreiben auf die rasierte Bauchhaut des Meerschweinchens gibt hier die Entscheidung. Doch spricht der negative Ausfall des Versuchs ebenso wie bei der Prüfung des Bubonensaftes keineswegs gegen das Vorhandensein von Pest. Das Exsudat von Pestkarbunkeln und -pusteln wird gleichfalls mittels Spritze, Oese oder Kapillare gewonnen. Oft zeigen die in den Pusteln nachweisbaren Pestbacillen Degenerationserscheinungen.

In vielen Fällen führt die bakteriologische Untersuchung des Blutes zur Diagnose. Das Blut wird durch Einstich mit einer sterilen Lanzette an einer Fingerkuppe oder am Ohrläppchen gewonnen — nachdem vorher die Haut abgewaschen und desinfiziert ist — und auf Agarplatten oder schräg erstarrte Agarröhrchen ausgesät; es entwickeln sich dann in 24—48 Stunden die charakteristischen tautropfenähnlichen Kolonien. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes ergibt selten positives Ergebnis, am ehesten noch mittels Doppelfärbung mit Eosin und Methylenblau. In wichtigen Fällen ist es nötig, alle 1—2 Stunden Blut auf Agar auszusäen. Der Nachweis von Pestbacillen aus dem Blute gelingt am leichtesten kurz vor dem Tode, wo meist der Organismus von Pestbacillen überschwemmt ist. In Fällen, wo nur vereinzelte Bacillen nachweisbar sind, erhält man nach Kolle durch Ueberimpfung von größeren Mengen Blut (1—2 ccm) auf größere Mengen von flüssigen Nährböden (100 ccm Bouillon) öfters noch positive Resultate; außerdem werden Agarplatten mit je 0,5—1 ccm beschickt. Endlich werden größere Mengen (1—2 ccm) auf Ratten (subkutan und intraperitoneal), sowie auf Meerschweinchen (durch Verreibung auf der Bauchhaut) verimpft. Die hierzu nötigen größeren Blutmengen werden durch Aderlaß gewonnen, in sterilem Gefäß aufgefangen und defibriniert.

Die Untersuchung des Blutes von Pestkranken hat nach den Untersuchungen von Calvert große diagnostische Bedeutung. Calvert stellte durch alle vier Stunden wiederholte Untersuchung des Blutes Pestkranker fest, wann die Bacillen im Kreislauf erscheinen. Von 31 tödlich verlaufenden Fällen hatten Pestbacillen im Blut:

24	Stunden	vor	dem	Tode	31 =	100	Proz.
48	„	„	„	„	15 =	48,39	„
72	„	„	„	„	8 =	25,8	„
96	„	„	„	„	3 =	9,68	„
120	„	„	„	„	1 =	3,22	„

Bei vier mit Genesung endenden Fällen wurden Pestbacillen im Blute gefunden: in einem der Fälle sogar 45 Tage lang. Die Zahl der im Blut gefundenen Pestbacillen war zuerst gering, nahm aber gegen das Lebensende ständig zu und war bisweilen kurz vor dem Tode außerordentlich groß. Ausstrichpräparate und Kultur erwies sich als gleichwertig. Demgegenüber konnte

Ewing bei der mikroskopischen Untersuchung im Frühstadium nur in 3 Proz., bei der kulturellen dagegen in 40 Proz. Bacillen im Blute nachweisen; kurz vor dem Tode gelang es in 90 Proz. und nach dem Tode in allen Fällen. Auch nach den Erfahrungen der englischen Pestkommission ist die mikroskopische Blutuntersuchung ungenügend, sondern stets das Kulturverfahren notwendig. Von 28 untersuchten Kranken wurden bei 5 in Genesung übergehenden und bei 7 tödlich verlaufenden Fällen keine, dagegen bei den übrigen 16 tödlichen Fällen zahlreiche Bacillen schon im Frühstadium gefunden; die Zahl wechselte aber zu verschiedenen Zeiten und schwankte zwischen weniger als einer und mindestens einer Million in einem Kubikzentimeter Blut; in einem Falle wurden 81 Stunden vor dem Tode mindestens 10000 Bacillen pro Kubikzentimeter gefunden.

Von großer diagnostischer Bedeutung ist die Untersuchung der Se- und Exkrete der Kranken. Bei primärer Lungenpest ermöglicht zu Epidemiezeiten die bakteriologische Prüfung des Auswurfs meist leicht und sicher die Diagnose; in typischen Fällen genügt oft der mikroskopische Ausstrich allein. Oft finden sich neben den Pestbacillen im Auswurf noch andere Bacillen und die Pestbacillen sind sogar in der Minderzahl, so daß in solchen Fällen der Tierversuch, insbesondere die kutane Meerschweinchenimpfung notwendig wird. Conseil hat daher die Punktion der Lungen selbst empfohlen. Auch das Bronchialsputum von Pestseptikämischen, sowie das terminale Lungenödem ist für die Diagnose von großem Wert. Bei krankhaften Zuständen der Rachenorgane lassen sich in den Abstrichen von der Oberfläche der Schleimhaut unter Umständen Pestbacillen nachweisen. Auch im Harn werden Pestbacillen, insbesondere bei den septikämischen Fällen der Nieren, gefunden. Weit schwieriger ist dagegen ihr Nachweis im Stuhl; hier führt nur die Meerschweinchenimpfung zum Ziele. Fälle, wie der von Trautmann & Lorey geschilderte, gehören sicher zu den Ausnahmen.

Serodiagnose. Wie bei Typhus, so treten auch bei Pest im Blutserum agglutinierende Substanzen auf, wie zuerst Wyssokowitz & Zabolotny, sowie die Deutsche Kommission gezeigt haben, doch hat die Reaktion nicht die praktische Bedeutung wie bei Typhus. Meist tritt nämlich die agglutinierende Wirkung erst in der zweiten Krankheitswoche auf, wo die Diagnose bereits auf Grund anderer Symptome außer jedem Zweifel steht. Ferner ist die Reaktion, wie auch v. Vagedes in Oporto bestätigen konnte, keineswegs konstant; sie kann also nur bei positivem Resultate zur Diagnose verwertet werden, ihr Fehlen schließt Pest nicht aus. Auch in den positiven Fällen agglutiniert das Serum meist nur in Verdünnungen von 1:3—1:5, stärker wirksame Sera sind sehr selten. Die Schwere der vorangegangenen Erkrankung steht in keinem Zusammenhange mit dem Grade der agglutinierenden Wirkung. Die Aufschwemmung der Pestkultur ist so herzustellen, daß keine Konglomerate vorhanden sind, doch hat dies oft Schwierigkeiten. Klein empfiehlt zur Aufschwemmung nicht Bouillon, sondern physiologische Kochsalzlösung zu benutzen. Man stellt das Gemisch von Aufschwemmung und Serum in den Brutschrank bei 35° und verfolgt mit freiem Auge oder mit der Lupe die oft in wenigen Minuten auftretende Flockenbildung. Dieselbe wird immer größer, bis die Kultur zu Boden sinkt und die Flüssigkeit darüber klar bleibt. Normales Serum hat selbst in der Verdünnung 1:1 keine Wirkung; das Gemisch bleibt gleichmäßig getrübt. Bedeutsam kann die Reaktion werden, wenn es sich darum handelt, eine in Genesung übergegangene verdächtige

Erkrankung nachträglich als Pest zu diagnostizieren. Auch die Benutzung bakteriolytischer und opsonischer Antikörper kann oft frühzeitig eine Diagnose gestatten und soll auch hinsichtlich der Prognose Anhaltspunkte bieten.

Schon 1902 hat Row darauf aufmerksam gemacht, daß man mit dem Serum Pestkranker und von Pestrekonvaleszenten bestimmte spezifische Reaktionen ausführen kann, die wir auf die Wirkung von Bakteriolysin oder Opsonin zurückführen müssen, wenngleich Row selbst nur von „lysogenen" Eigenschaften spricht. Row stellte die Reaktion in der Weise an, daß er einen Tropfen Patientenserum nahm und ihn mit einem Tropfen einer Pestbacillenaufschwemmung in Kochsalzlösung mischte. Von der Mischung machte er eine „hängende Tropfenkultur", die er im Dunkeln 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen ließ. Nach dieser Zeit wurde das Deckgläschen abgehoben, getrocknet, in Aetheralkohol fixiert und gefärbt. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich nun, daß das Serum von Pestrekonvaleszenten noch nach 12 und 18 Monaten bakterizide Eigenschaften besitzt; ein Wachstum der Pestbacillen blieb aus und vereinzelte Involutionsformen wurden gefunden. Aber auch bei Kranken, und zwar solchen, die voraussichtlich genesen, fanden sich schon gewisse spezifische, das Wachstum hemmende Eigenschaften im Serum. Die Pestbacillen waren geschwollen und formlos, zum Teil wie Fortsätze der Leukocyten aussehend. Bei normalem Serum fand dagegen eine mehr oder weniger lebhafte Vermehrung der Pestbacillen statt, in Haufen und kurzen Ketten. Besonders reichliches Wachstum zeigte sich bei letal endenden Erkrankungen kurz vor dem Tode. Row konnte weiter zeigen, daß die lysogene Wirkung des spezifischen Serums auf zwei Körpern, einem Ambozeptor und Komplement beruht. Das Serum von Sterbefällen ermangelte des Ambozeptors. Auch sein Komplement war nicht allein dürftig, sondern hatte Eigenschaften wie ein Antikomplement.

Später zeigte Weinstein, daß die Wrightsche Methode beim Pestkranken wegen ihrer Schnelligkeit von großer praktischer Bedeutung sein kann. Erwärmen von Krankenserum bei 60° erniedrigt den opsonischen Index sehr wenig, während dadurch die oposonische Kraft eines Normalserums fast gänzlich verloren geht.

Auch die „Ueberempfindlichkeits"-Reaktionen hat man bei der Pest anzuwenden versucht. Amako stellte bei zahlreichen Pestkranken die Kutan- und Ophthalmoreaktion an und verglich sie mit dem Agglutinations- und Komplementbindungsvermögen des betreffenden Krankenserums. Er stellte sich dazu einen Alkoholniederschlag aus zwei Wochen alten Pestbouillonkulturen her in der Weise, daß nach Zusatz von absolutem Alkohol im Ueberschuß der Filterrückstand getrocknet und zerrieben wurde. Das Pulver wurde weiter zum Gebrauch in 1:100 Kochsalz aufgeschwemmt und filtriert. Die mit diesem Extrakt angestellten Ophthalmo- und Kutanreaktionen fielen etwa in der Hälfte der Fälle bei Pestkranken positiv aus. Zwischen der Intensität beider Reaktionen und dem Agglutinations- bzw. Komplementbindungsvermögen konnte kein konstantes Verhältnis beobachtet werden. Auch letztere gingen nicht parallel. Bei zwei Rekonvaleszenten war die kutane bzw. conjunctivale Reaktion sehr stark. Schädliche Folgen wurden nicht gesehen. Einen praktischen Wert in diagnostischer Hinsicht dürfte auch nach Ansicht des Verfassers die kutane und konjunctivale Reaktion bei der Pest nicht haben.

Diagnose von der Leiche.

Meist ist eine völlige Sektion, wenigstens für praktische diagnostische Zwecke, unnötig und es genügt die Untersuchung der zur Diagnose wichtigsten Organe. Am besten wird an Ort und Stelle eine mikroskopische Untersuchung des primären Bubo ausgeführt. Ein positiver Bacillenbefund erlaubt dann eine vorläufige Diagnose, doch ist stets Kultur und Tierversuch anzuschließen, namentlich bei „ersten" Fällen. Ist kein primärer Bubo vorhanden, so macht man eine Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle und fertigt zunächst Ausstriche aus der Milz und von Herzblut an. Bei verdächtigen Lungenerkrankungen werden Abstriche von der Schnittfläche der Lunge gemacht, eventuell genügt auch eine Aspiration von Lungen-

inhalt mit langer Kanüle mittels Pravazscher Spritze. Ergibt die mikroskopische Untersuchung an Ort und Stelle keine sicheren Anhaltspunkte, so ist eine vollständige Sektion notwendig, die aber nur in einem wasserdicht ausgepichten Sarg unter Beobachtung der peinlichsten Vorsichtsmaßregeln ausgeführt werden darf. Namentlich ist eine vollkommene Sektion nötig, wenn es sich um Feststellung der Eingangspforte handelt. Man hat dann besonders auf das Verhalten der Rachenorgane, sowie aller, auch der versteckt liegenden Drüsengruppen, ferner auf das Vorhandensein von Blutungen (namentlich in der Schleimhaut des Verdauungskanals und in den serösen Ueberzügen des Herzens), eventuell auch auf das Bestehen einer Hirnhautentzündung zu achten. Milz, Leber, Lunge, namentlich Lungenödem, Blut aus dem Herzen, Pleura- und Peritonealexsudat, Galle, eventuell Meningealeiter wird zur mikroskopischen und kulturellen Untersuchung, sowie zum Tierversuch verwendet.

Bei der Untersuchung von Leichenmaterial ist auf die schon von früheren Forschern beobachtete Degeneration der Pestbacillen zu achten; nach Goldberg-Zlatogoroff haben die Bacillen schon nach wenigen Tagen kugelförmige Gestalt, und zwar um so schneller, je niedriger die Außentemperatur; bei 30—35° C sind die Pestbacillen bis zu 5 Tagen, bei 0° bis zu 140 Tagen nachweisbar. Erwähnt sei noch, daß Broquet zur Konservierung von Untersuchungsmaterial für die Pestdiagnose die Aufbewahrung in folgender Lösung empfiehlt:

Neutrales Glyzerin	20,0	ccm
Aqua dest.	80,0	„
Calciumkarbonat	2,0	„

Die Lösung soll die Fäulnis des Materials für längere Zeit verhindern und die Virulenz der Pestbacillen erhalten.

Untersuchung von pestverdächtigen Tierkadavern.

Vor allem kommen hierbei in Betracht Ratten, dann alle Nagetiere und ihre Feinde. Bei frischen, nicht verfaulten Kadavern wird sorgfältige Obduktion meist zum Ziele führen; hierbei ist auf die besonders bei Ratten oft deutlich nachweisbaren primären Bubonen (Submaxillar- und Aurikulardrüsen) und auf die Milz zu achten. Aus diesen Organen sowie aus Blut werden mikroskopische Ausstriche gemacht, Agarplatten angelegt, Ratten und Meerschweinchen geimpft und die Kadaver an Ratten verfüttert. Bei verfaulten Kadavern ist die Untersuchung schwierig und kann unter Umständen negative Resultate ergeben. Auch hier ist eine sorgfältige Obduktion notwendig mit genauer Untersuchung der Lymphdrüsen; mikroskopisches Präparat und Verimpfung der Drüsen- oder Milzemulsion auf die rasierte Bauchhaut von Meerschweinchen.

In Hamburg werden alle aus verdächtigen Häfen einlaufenden Schiffe genauestens auf tote Ratten untersucht und diese im hygienischen Institut von Hamburg einer bakteriologischen Prüfung auf Pestbacillen unterworfen. Nach Kister & Schumacher wurden in den Jahren 1899 bis 1905 siebenmal Schiffe mit Pestratten angetroffen mit im ganzen 75 Pestratten und mit einer mit Pest behafteten Maus. In den Jahren von 1899—1910 wurden in Summa 20761 Rattenkadaver untersucht und davon 224 mit Pestbacillen be-

haftet festgestellt. Nach Aumann erfolgt in Hamburg die Einsendung der pestverdächtigen Rattenkadaver und sonstigen Materials in leicht sterilisierbaren Eisenkästen. Die Kadaver werden nach Abschluß der Untersuchung in besonderen Kupfertöpfen im Autoklaven sterilisiert, die Tierkäfige mit Aetzkalk desinfiziert.

Zlatogoroff stellte eingehende Versuche darüber an, wie lange sich in faulenden Kadavern von Meerschweinchen, die bei verschiedenen Temperaturen gehalten wurden, Pestbacillen durch den Tierversuch bei Meerschweinchen nachweisen lassen; die Verimpfung des Leichenmaterials erfolgte subkutan, kutan, pernasal, in die Conjunctiva und durch Verfütterung. Die Außentemperatur spielte dabei die Hauptrolle; bei 30—37° waren Pestbacillen schon nach 7 Tagen nicht mehr nachzuweisen, bei 12—18° nach 28, bei 3—4° nach 109 und in gefrorenen Kadavern nach 140 Tagen. Der Nachweis gelang dagegen bei 4° nach 41 bis 102 Tagen, bei 12—15° noch am 19., bei 43° nur noch am 2. Tage. Bei frischen oder wenig verwesten Kadavern war die subkutane und intraperitoneale Infektion am brauchbarsten, nach 1—3 Tagen erliegen die Tiere der Infektion. Bei stark und bei total verwesten Kadavern führte die pernasale Verimpfung oft zum Ziel. Durch Gefrieren gelang es in einem Gemisch von Pestbacillen und Fäulnisbakterien, die Wirkung der letzteren aufzuheben, durch Verimpfung dieses Materials entstand eine reine Pestinfektion, während bei Verimpfung von nicht gefrorenem Material die Meerschweinchen an putrider Infektion zugrunde gingen. Durch Einwirkung konstanter niedriger Temperatur oder Gefrierenlassen hielten sich die Pestbacillen 140 Tage.

Auch Maassen fand, wie schon früher erwähnt, bei der Untersuchung von faulenden Kadavern den Tierversuch dem Kulturverfahren weit überlegen, und zwar ließ die sonst so brauchbare kutane Verimpfung an Meerschweinchen öfters im Stich, wo die subkutane noch Erfolge hatte; dasselbe beobachtete Otto und Mc Coy; bei Verfütterung waren die Resultate am ungünstigsten. Nach den Erfahrungen im Hamburger Institut (Dunbar & Kister, Kister & Schumacher) gibt die kutane Meerschweinchenimpfung gute Resultate, wenn die in dem Impfmaterial enthaltenen Bakterien hinreichend virulent sind, dagegen versagt sie häufig, wenn es sich um faules Material handelt, in dem die Pestbacillen abgeschwächt sind. Die von Zlatogoroff bei solchem Material empfohlene pernasale Impfung von Ratten ergab wenig befriedigende Resultate. Uebrigens erliegen auch Ratten der Pest bei kutaner Impfung durch Einreibung des Materials auf die unverletzte Haut, am besten an der von den Haaren durch sorgfältiges Abschneiden befreiten Schwanzwurzel, allerdings auch nur, wie bei der kutanen Impfung der Meerschweinchen, wenn es sich um virulentes Material handelt. Mit anderen Bakterien gelang eine kutane Infektion nicht, so daß diese Methode eine wertvolle Ergänzung der übrigen bildet. Grysez & Wagon geben an, daß bei den in Fäulnis übergegangenen Kadavern die Pestdiagnose mit Hilfe der Komplementablenkung noch möglich war. Da in ihrer Arbeit Kontrollversuche mit nicht an Pest verendeten Kadavern fehlen, müssen diese zunächst abgewartet werden.

Bei der Wichtigkeit der Rattenpestdiagnose und der großen praktischen Erfahrung des Hamburger Hygienischen Instituts wird eine genaue Wiedergabe des Ganges der Untersuchung pestverdächtiger Kadaver, wie er in Hamburg nach Kister durchgeführt wird, von allgemeinem Interesse sein.

Werden mehrere Kadaver zugleich eingeliefert, so werden diese sämtlich zunächst eröffnet. Der nach dem mikroskopischen Befunde verdächtigste Kadaver wird zuerst weiter untersucht. Von den Lymphdrüsen (es kommen in Frage: Unterkieferdrüsen, Inguinaldrüsen, Mesenterialdrüsen, retroperitoneale Lymphdrüsen), sowie von Milz, Leber und Lunge werden Aussaaten auf trockene Agarplatten und auf Gelatineplatten angesetzt, derart, daß mit derselben Schnittfläche des betreffenden Organstückes mehrere parallele feine Striche auf die Nährbodenoberfläche gezogen werden (zur Gewinnung oberflächlicher charakteristischer Kolonien, Kossel-Overbeckssche Schleifen). Die Platten werden bei 32° bzw. 23° bebrütet. Bei fauligem Materiale werden weitere, in derselben Weise angelegte Agarserien bei 23° und bei Eisschranktemperatur aufbewahrt. (Eine vorherige Verdünnung des Materials in Bouillon hat sich nicht bewährt.) Unter Umständen werden auch andere Nährböden, Löfflers Blutserum und zuckerhaltige Nährböden herangezogen (ersteres empfiehlt sich, wenn pestähnliche

Bakterien nahezu in Reinkultur vorhanden zu sein scheinen, da die Pestbakterien auf diesem Nährboden am üppigsten wachsen, letztere sind von Vorteil zur Unterscheidung von Bakterien der Paratyphusgruppe), ferner Salzagar und Bouillon. Die mikroskopische Untersuchung erstreckt sich auf die Untersuchung der Ausstrichpräparate sämtlicher genannten Organe im Färbepräparate (kurze Fixierung mit Aether-Alkohol āā, Färbung mit Löfflerschem Methylenblau) und im hängenden Tropfen. Finden sich pestverdächtige Stäbchen, so werden auch Organausstriche nach Gram gefärbt. (Die meisten pestähnlichen Fäulnisstäbchen färben sich allerdings auch nicht nach Gram.) Werden in einem Organe zahlreiche, bei der mikroskopischen Untersuchung sich wie Pestbakterien verhaltende Polstäbchen nachgewiesen, so wird direkt mit dem Organsafte, indem zu einem Tropfen desselben ein Tropfen entsprechend verdünnten Pestserums zugesetzt wird, eine orientierende Agglutination im hängenden Tropfen ausgeführt. Erscheint nach dem Ausfalle der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der Fall als „verdächtig", so werden folgende Tierversuche angestellt. Mit dem Organe, welches die meisten pestverdächtigen Bakterien enthält, werden geimpft: eine Ratte durch Einspritzung von 2 ccm, eine Ratte durch Einspritzung von 1 ccm, eine Ratte durch Einspritzung von 0,5 ccm Organaufschwemmung unter die Haut, eine Ratte mit einem Organstückchen in eine Hauttasche, eine Ratte kutan an der Schwanzwurzel, ferner ein Meerschweinchen mit einem Organstückchen in eine Hauttasche und zwei Meerschweinchen kutan auf die mittels Schere von Haaren befreite Bauchhaut. Die Impfung von drei Ratten mit abgestumpften Mengen empfiehlt sich, um einerseits bei Vorhandensein weniger oder wenig virulenter Pestbakterien Aussicht auf Erfolg zu haben, andererseits um nicht durch die Mitwirkung allzu zahlreicher Fäulnisbakterien den Sektionsbefund zu trüben. Die Impfung in die Hauttasche und die kutane Impfung bei Meerschweinchen ist gerade bei faulem Materiale unentbehrlich, nur gehen die Meerschweinchen in der Regel später ein als die Ratten. Die kutan geimpfte Ratte bleibt allerdings manchmal am Leben, geht sie aber ein, so wird sie eine besondere Stütze für die Diagnose abgeben. Bei der Impfung der Ratten bedient man sich eines Impfdeckels, welcher in der Mitte ein durch Schieber verschließbares rundes Loch besitzt. Durch dieses wird der mit einer kräftigen Rattenzange gefaßte Schwanz der Ratte hindurchgezogen. Nach der Impfung wird die Ratte fallen gelassen und der Impfdeckel mit dem Käfigdeckel vertauscht. Die Meerschweinchen werden bei der Impfung mit der Hand gehalten. In derselben Weise werden die weiteren eingelieferten Rattenkadaver des betreffenden Falles untersucht, nur werden die Tierversuche, soweit es angängig erscheint, eingeschränkt oder auch ganz unterlassen. In der Regel konnte sofort nach der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der betreffende Rattenkadaver als verdächtig bezeichnet und die gestellte Diagnose alsbald durch die weitere Untersuchung (Kulturen, Agglutination, Tierversuch) bestätigt werden. In einer Reihe von Fällen aber waren mit der Beurteilung des Falles, sei es bezüglich der vorläufigen oder bei der endgültigen Diagnose, Schwierigkeiten verknüpft. Diese können darin bestehen, daß durch den pathologisch-anatomischen Befund der Ratten oder durch das pestähnliche mikroskopische Bild bei einem negativen Falle eine Rattenpest vorgetäuscht wird, oder daß es sich tatsächlich um Rattenpest handelt, die für eine definitive amtliche Diagnose erforderlichen Beweismittel aber infolge der Ueberzahl anderer Bakterien oder eines in irgendeiner Hinsicht abweichenden Verhaltens der Pesterreger nicht mit der erwünschten Schnelligkeit erbracht werden können.

Selbst bei der Einhaltung dieses Untersuchungsganges kann, wie aus den Mitteilungen von Kister hervorgeht, die Diagnose der Rattenpest oft sehr schwierig sein; so kann der Tierversuch versagen, weil es sich um avirulente Pestbacillen handelt; dies tritt besonders dann ein, wenn die Pest unter den Ratten schon im Erlöschen begriffen ist und nur die eine oder die andere Pestratte übrig geblieben ist. Die Diagnose „Pest" kann demnach nicht unbedingt abhängig gemacht werden von dem Ausfall des Tierversuches; es könnte vielmehr der Fall eintreten, daß die definitive amtliche Diagnose auch ohne positiven Tierversuch abgegeben werden müßte. Nach Kister empfiehlt es sich, in solchen Fällen nicht die Diagnose etwa offen zu lassen, sondern das verdächtige Schiff wie

ein mit Pestratten behaftetes zu behandeln, damit schon bei der Löschung die erforderlichen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden.

Sind nun derartig umständliche Untersuchungen bei „ersten" Fällen in bisher pestfreien Ländern durchaus am Platze, so ändert sich naturgemäß die Sachlage bei der Massenuntersuchung von Ratten in verseuchten Ländern zu Epidemiezeiten. In diesem Falle ist die Durchführung des geschilderten Untersuchungsganges von vornherein bei der Masse des zu erledigenden Materials unmöglich. Untersuchte doch z. B. die Indische Kommission oft wöchentlich mehrere tausend Ratten. Dazu kommt, daß häufig (worauf Monti aufmerksam macht) im Beginn von Ratten-Epizootien die bakteriologische Untersuchung keine günstigen Aussichten bietet. In diesem Falle tritt die makroskopische und histologische Untersuchung in den Vordergrund, wie sie z. B. auch in Indien im Großen angewandt wurde.

Nach den Erfahrungen der Englischen Kommission in Indien waren die makroskopisch sichtbaren wichtigsten Zeichen der Pest bei Ratten folgende: Bubo (in 35 Proz.), allgemeine subkutane Kongestion mit Hämorrhagien unter die Haut und in den Organen, granulierte Leber, Erguß in die Pleura. In der Regel genügte dieser makroskopische Befund allein. Für die mikroskopische Untersuchung erwies sich der Bubo als das wichtigste Organ. Unter 1000 Pestratten mit Bubonen wurden Pestbacillen gefunden: im Bubo 991mal, in der Milz 901mal und im Herzblut 375mal. Die kutane Methode bei Meerschweinchen versagte bei frischen Rattenkadavern nur in 2 Proz., bei faulen in 10 Proz. Die bei den natürlich infizierten Ratten gefundenen Bacillen waren vollvirulent. Schwierigkeiten durch andere Rattenkrankheiten wurden nicht beobachtet, doch dürften diesen (besonders bei den „ersten" Fällen) in einem bisher pestfreien Orte um so größere Bedeutung zukommen, so daß die folgende Besprechung gerechtfertigt erscheint.

Pestähnliche Bakterien.

Die Bakterien, welche bei den für Pest empfänglichen Tieren gelegentlich Spontaninfektionen erzeugen und sich dem Pestbacillus in manchen Punkten ähnlich verhalten, gehören:

1) zu der sogenannten Gärtnergruppe (besonders rattenpathogene), oder

2) zu der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie. Daneben haben gelegentlich auch

3) andere Bakterien, z. B. aus der Gruppe des Friedländerschen Kapselbacillus oder zum Typus des Bac. lactis aerogenes gehörende Bacillen, diagnostische Schwierigkeiten bereitet.

Die größte Pathogenität für Ratten zeigt der von Danysz und der von Issatschenko gefundene Bacillus, der deshalb auch für die Vertilgung von Ratten benutzt wird. Klein fand eine pestähnliche Bakterienart mit Polfärbung, die für Ratten, Mäuse und Meerschweinchen stark pathogen war (Bact. bristolense). R. O. Neumann beobachtete bei einer Ratte, die plötzlich eingegangen war und bei der Sektion vergrößerte Milz, blutreiche Leber, vergrößerte Drüsen und außerordentlich starke Pneumonie mit vielen Petechien zeigte, eine Bakterienart mit Polfärbung und pestbacillenähnlichem kulturellem Verhalten, die für Kaninchen und auch für Mäuse pathogen war; Ratten gingen wohl durch Fütterung und durch Aspiration von geringen Mengen Bouillonkultur ein, aber nicht bei subkutaner und intraperitonealer Infektion; ferner ergab der Agglutinationsversuch mit Pestserum negatives Resultat, umgekehrt agglutinierte das mit der isolierten Bakterienart gewonnene Serum Pestkulturen nicht. Nach Neumann ist diese Stäbchenart dem Bacillus der deutschen Schweineseuche von Schütz & Löffler nahe verwandt. Skschivan sah bei der Rattenepizootie, die der Odessaer Pestepidemie voranging, bei den infolge

Prämien eingelieferten Ratten öfters pestähnliche Erscheinungen, besonders Bubonen, die durch eine den Gruppen B. mucos. capsulat. und B. coli angehörige Bakterienart verursacht waren.

Der von Danysz zur Rattenvertilgung empfohlene Bacillus gehört ebenso wie der Rattenbacillus von G. Neumann zur Gruppe des B. coli bzw. zu der Paratyphus-Gärtnergruppe. Dazu gehört auch die von Trautmann gefundene Bakterienart, die die Ursache einer unter den Versuchsratten des Hamburger Hygienischen Institus manchmal seuchenhaft öfters mehr vereinzelt auftretenden pestartigen Infektionskrankheit war. Eine Steigerung der Virulenz dieser Bakterienart durch Tierpassagen gelang bei weißen Ratten, aber die wilden Wanderratten (M. decumanus) zeigten oft starke Resistenz, und zwar, wie Trautmann annimmt, infolge früher bereits überstandener Infektionen mit gleichen oder verwandten Krankheitserregern; für die praktische Rattenbekämpfung kommt daher diese Bakterienart nicht in Betracht.

Kossel & Overbeck fanden, daß bei der intraperitonealen Injektion weiße und bunte Ratten sich nicht ganz refraktär verhalten gegenüber verschiedenen Bakterienarten, die sonst für diese Tiere als unschädlich gehalten werden; so erlagen Ratten einer intraperitonealen Injektion von $^1/_2$ ccm Blut eines an Hühnercholera verendeten Kaninchens innerhalb 24 Stunden. Sowohl in dem — im Gegensatz zur Pestinfektion — reichlichen Peritonealexsudat, wie im Blut und den inneren Organen fanden sich die Hühnercholerabacillen in großer Zahl und waren bei oberflächlicher Betrachtung leicht mit Pestbacillen zu verwechseln. Ebenso konnte Tjaden mit bakterienhaltigem Gewebssaft von an Schweineseucheninfektion verendeter Kaninchen bei intraperitonealer Infektion bunte Ratten töten. Auch hier fanden sich im Peritonealexsudat und in den Organen sehr große Mengen von polgefärbten Bakterien, die sich allerdings durch ihre Kleinheit von den Pestbacillen unterschieden. Eine Verfütterung von an Hühnercholera bezw. Schweineseuchenbacillen sehr reichen Kadavern an Ratten vermochte die Tiere jedoch nicht zu töten. Man darf sich also bei Verimpfung verdächtigen Materials nicht auf die intraperitoneale Injektion bei Ratten beschränken.

Im Jahre 1889 hat Pfeiffer ausführlich über die sogenannte Pseudotuberkulose der Nagetiere berichtet, bei der er einen bestimmten Bacillus nachweisen konnte. Byloff beobachtete dann eine Epidemie unter Meerschweinchen, als deren Erreger er einen mit dem Bacillus pseudotubercul. rod. Pfeiffer identischen Mikroorganismus ansieht. Sowohl bei spontaner wie bei künstlicher Infektion sah er bei den eingegangenen Tieren außer einem serösen Inhalt und Injektion des Peritoneums starke Veränderungen der Lymphdrüsen (Schwellung, Bildung weißlicher Bläschen). Der Bacillus war für Kaninchen und weiße Mäuse pathogen, nicht für weiße Ratten, Tauben und Hühner. Dieser Bacillus scheint dem Pestbacillus in der Tat sehr nahe zu stehen.

Nach Zlatogoroff ist der Pestbacillus und der Bac. pseudotuberculosis rodentium im mikroskopischen Präparat und durch die Kultur kaum zu unterscheiden, sondern nur durch den Tierversuch, da die Bacillen der Pseudotuberkulose nur für Kaninchen und Meerschweinchen pathogen sind. Durch das Pestserum werden beide agglutiniert, dagegen soll die Präzipitinreaktion, die kreuzweise Immunisierung und die Immunisierung mit Pestserum stets gute differentialdiagnostische Resultate ergeben. Die sorgfältigen vergleichenden Untersuchungen von Pestbacillen, Pseudotuberkulose-, Hühnercholerabacillen und B. suisepticus sind von Zlatogoroff in nebenstehender Tabelle zusammengestellt.

McCoy hat Untersuchungen an 11 Peststämmen und 7 Stämmen des Bac. pseudotuberculosis rodentium angestellt. Kulturell unterschieden sich die beiden Arten hauptsächlich durch das mehr schleimige Wachstum der Pestbacillen auf Agar und durch die Blaufärbung der Lackmusmolke durch den Bac. pseudotuberculosis rod. Pestserum gab sowohl mit Filtraten von Pestkulturen, als auch mit solchen von Bac. pseudotuberculosis rodentium Präzipitate. Ebenso wirkte ein mit dem letzteren Stamme hergestelltes Immunserum auf beide genannten Filtrate präzipitierend. Meerschweinchen verhielten sich dem Bac. pseudotuberculosis rodentium gegenüber sehr empfänglich, Ratten weniger. Entgegen den Ergebnissen von Zlatogoroff gelang dann McCoy eine Immunisierung von Meerschweinchen und Ratten gegen Pest durch Vorbehandlung mit Vollbakterien und Filtraten des Bac. pseudotuberculosis rodentium. Die Immunität erwies sich in einigen Fällen noch nach 6 Monaten als hinreichend (siehe Immunität).

Nach Vourloud läßt sich eine Differenzierung des Pestbacillus und des B. pseudotuberculosis rodentium durch das Wachstum auf Drigalskiplatten er-

Morphologische u. biologische Eigenschaften	Bacillus pestis YERSIN	Bacillus pseudotuberculosis PFEIFFER	Bacillus der Hühnercholera	Bacillus septicaemiae KOCH-GAFFKY	Bacillus suisepticus
Wachstum auf Bouillon.	Keine Trübung, zarte Flocken. Nach 24 Stunden typische Streptobacillen.	Keine Trübung, grobe Flocken.	Trüben die Bouillon gleichmäßig. Ketten aus zwei und mehr Gliedern.	Kokkenformen; Diplo- u. Streptokokken.	Sehr kurze Stäbchen zu zwei u. mehr daliegend.
Größe in den Organen.	0,7—1,5 μ.	0,8—1,7 μ.	0,8—1,6 μ.	1,0—1,4 μ.	0,9—1,0 μ.
		Verflüssigen die Gelatine nicht.			
Wachstum auf Gelatine.	Wachst. nach 2—3 Tagen; Kolonien mit körnigem Zentrum u. homogener Peripherie, die in allen Regenbogenfarben spielt.	Nach 1—2 Tagen Kolonien mit ausgebuchteten Rändern, dunklem Zentrum, heller Peripherie.	Nach 24—48 Stunden Kolonien mit braunem Zentrum und ausgebuchtetem Saum.	Nach 3 Tagen. In Stichkulturen nagelförmiges Wachstum; in Plattenkulturen Kulturen mit dunklem Zentrum und gelber Peripherie.	Nach 2—3 Tagen. In Stichkulturen nicht konfluierende, punktförmige Kolonien.
Wachstum auf Agar-Agar.	Zähflüssige, glänzende Membran; Saum der Kolonien ausgebuchtet.	Oelige, halb durchsichtige Membran.	Dünne, graue Membran.	Scharf umgrenzte Kolonien mit gelber Peripherie.	Weißliche, glänzende, durchsichtige Kolonien.
Wachstum auf Kartoffeln.	Nicht merkbares Wachstum.	Hellgelbe Membran.	Kein Wachstum.	Wachstum bei +° nicht unter 28—30° C; graue, glänzende Kolonien.	Kein Wachstum.
Wachstum auf Milch.	Keine Koagulation.		Keine Veränderung.		Keine Koagulation; die Reaktion wird schwach sauer.
Beweglichkeit.			Unbeweglich.		
Sporenbildung.			Fehlt.		
Färbung in Organen.			Bipolar.		
Gramsche Färbung.			Fehlt.		
Indolreaktion.			Negativ.		
Natürliche Infektion.	Mensch, Affe, Maus.	Mensch (?), Huhn, Kaninchen, Meerschweinchen, Hase.	Vögel, Kaninchen.	Kaninchen.	Schweine.
Künstliche Infektion.	Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen.	Hausmäuse, Kaninchen, Meerschweinchen.	Vögel, Kaninchen, Meerschweinchen.	Kaninchen, Meerschweinchen, Vögel. Erstere gehen nach 24 Stunden zugrunde.	Mäuse, Kaninchen, Kalb, Meerschweinchen, Huhn, Taube (weniger empfänglich).
Anatomisches Bild.	Bubon. mit Infiltraten, Knötchen in Organen; Blutergüsse in die serösen Häute.	Bubonen mit Infiltration, Knötchen in den Organen.	Septische Erscheinungen, Blutergüsse in die serösen Häute; schwarzes, flüssiges Blut; vergrößerte dunkle Milz.		Fibrinöse Entzündung der serösen Häute.
Kreuzweise aktive und passive Immunität.	Fällt nach ZLATOGOROFF negativ aus.				

möglichen; während der Pestbacillus darauf rote Kolonien bildet und den Nährboden allmählich rot färbt wie das B. coli, sind die Kolonien des B. pseudotub. farblos und der Nährboden wird allmählich bläulich verfärbt wie durch den Typhusbacillus.

Die Indische Kommission gibt an, daß die Bacillen der hämorrhagischen Septikämie nicht auf Nährböden wachsen, die „Sodium taurocholate" enthalten und sich dadurch von Pestbacillen unterscheiden lassen. Der Bacillus pseudotuberculosis läßt sich nach den Erfahrungen dieser Kommission am besten durch den Tierversuch an weißen Ratten differenzieren.

Kister & Schmidt fanden bei einer Seuche, die unter den in den Hamburger Quaianlagen zum Rattenfang ausgesetzten Frettchen ausbrach, ein pestähnliches Stäbchen aus der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie, das für die gebräuchlichen Versuchstiere sehr pathogen war und Meerschweinchen auch bei kutaner Verimpfung tötete. Die Agglutination mit Pestserum verlief aber negativ. In diesem Falle hätte der Verdacht auf die Infektion der Frettchen durch eine pestinfizierte Ratte entstehen können; ein auffallendes Rattensterben wurde aber nicht beobachtet, wodurch die Frettchen infiziert wurden, ließ sich nicht feststellen. Wichtig ist ferner, daß die Bacillen Meerschweinchen bei kutaner Impfung töteten, da jene diese Impfung neben der Agglutination das wichtigste Hilfsmittel bei der Pestdiagnose ist. Die Agglutination kann bei zähen Kulturen auch Schwierigkeiten machen. Bei der kutanen Verimpfung ist es notwendig, daß die Verreibung auf völlig unverletzter Haut erfolgt, und zwar empfiehlt sich, da sowohl durch Rasieren wie durch Epilieren Gefäßzerreißungen entstehen, vorsichtiges Abschneiden der Haare mittels Schere.

Bei der Diagnose der Rattenpest können diese verschiedenartigen Bakterien unter Umständen große Schwierigkeiten bereiten, in allen wichtigen Fällen ist daher der Tierversuch, das Kulturverfahren, die Agglutination der isolierten Bakterienart mit Pestserum und auch die Verimpfung dieser Bakterienart auf Versuchstiere, insbesondere die kutane Verimpfung auf Meerschweinchen und eventuell auch auf Ratten notwendig.

Neben den rattenpathogenen Bakterien der Gärtner-Gruppe und den verschiedenen Angehörigen der sogenannten Pasteurella-Gruppe bereiten gelegentlich auch wohl Bakterien anderer Gruppen diagnostische Schwierigkeiten. Schmitter berichtet z. B. über eine zu gewissen Jahreszeiten im Yukontal vorkommende epizootische Hundekrankheit, die unter dem Bilde einer Septikämie verläuft. Als wahrscheinlicher Erreger wurde ein pestbacillenähnlicher Keim isoliert, der vielleicht auch die Ursache des Kaninchensterbens ist. In anderen Fällen handelte es sich dabei um tierpathogene Mikroorganismen, welche beim Menschen vorkommen und bei den gebräuchlichen Versuchstieren Septikämie erregen. In dieser Hinsicht haben z. B. Bakterien vom Typus des Friedländerschen Kapselbacillus oder selbst entfernter stehende Mikroben (so nach einer Mitteilung Cimminos) der Bac. lact. aerogenes störend gewirkt. Immerhin tritt ihre Bedeutung gegenüber den erstgenannten beiden Bakteriengruppen sehr in den Hintergrund.

Aujezky beobachtete eine pestähnliche Rattenseuche unter den Versuchstieren des bakteriologischen Instituts, deren Erreger Kapselbacillen, und zwar eine Varietät des Friedländerschen Rhinosklerombacillus waren. Andere rattenpathogene Bakterien aus der Gruppe der Friedländerschen Kapselbacillen wurden beschrieben von Toyama, C. Schilling, Milan Sachs und Xylander.

Untersuchung von Schmutzabfällen, Staub usw.

Man macht eine Aufschwemmung des verdächtigen Materials und verimpft dieselbe auf die rasierte Bauchhaut von Meerschweinchen.

Untersuchung von Ungeziefer (Flöhe).

Um in verdächtigen Räumen die Flöhe zu fangen, dürfte es sich nach dem Vorgange der Indischen Kommission empfehlen, Meerschweinchen auszusetzen, die sich als „lebende Fallen" in Indien sehr gut bewährt haben. Das „Einsammeln" der Flöhe kann in der Weise erfolgen, daß man die wiedereingefangenen Meerschweinchen in einem Glasgefäß mit Chloroform (Wattebausch) betäubt und dann von den betäubten Tieren die Flöhe auf einen Bogen weißes Papier

abstrigelt. Bei toten Tieren (z. B. tot aufgefundenen Schiffsratten) kann man mittels Pinzetten, deren Branchen vorne je nach Bedarf mit Watte armiert sind, das Fell der Tiere absuchen (siehe Fromme). Auch das amerikanische Verfahren, die toten Tiere in Wasser zu tauchen und die sich an der aus dem Wasser vorragenden Schnauze ansammelnden Flöhe zu fangen, ist anwendbar.

Um die Pestbacillen an und in den Flöhen nachzuweisen, wird es sich empfehlen, dieselben mit etwas steriler Flüssigkeit zu verreiben und dann das gesamte Material auf die Bauchhaut von Meerschweinchen zu verimpfen. Daneben käme eventuell der direkte Infektionsversuch (Ansetzen der Flöhe an gesunde Tiere) in Betracht. —

In Deutschland sind zum Zweck eines einheitlichen Verfahrens bei der bakteriologischen Untersuchung pestverdächtiger Krankheitsfälle genaue Vorschriften über „die Entnahme und Versendung pestverdächtiger Untersuchungsobjekte", sowie über „die bakteriologische Feststellung der Pestfälle" herausgegeben, welche der „Anweisung des Bundesrats zur Bekämpfung der Pest vom 3. Juli 1902 nebst den dazu erlassenen preußischen Ausführungsbestimmungen vom 26. November 1902" (Amtliche Ausgabe, Berlin, Richard Schoetz, 1905) als Anlage 1 und 7 beigefügt sind. Wenngleich diese Bestimmungen die neueren wissenschaftlichen Ergebnisse der Pestforschung naturgemäß noch nicht berücksichtigen, so können sie doch als allgemein zutreffend angesehen werden und sollen daher hier wiedergegeben werden:

Anweisung zur Entnahme und Versendung pestverdächtiger Untersuchungsobjekte.

Vorbemerkung. Die Versendung pestverdächtigen Materials wird in der Regel nur erforderlich:

1. wenn die Entsendung eines bakteriologischen Sachverständigen zur Untersuchung des Falles an Ort und Stelle nicht schnell genug oder überhaupt nicht erfolgen kann,
2. wenn der Sachverständige Material zur genaueren Untersuchung an ein Laboratorium senden will, während er an Ort und Stelle bleibt,
3. wenn Untersuchungsmaterial oder Kulturen von einem Laboratorium an ein anderes versandt werden sollen.

A. Entnahme des Materials.

a) Vom Lebenden.

Drüsensaft. Nach gründlicher Reinigung der Haut mit warmem Seifenwasser, Alkohol und destilliertem Wasser wird aus einer geschwollenen Drüse mittels Einschnitts oder durch Ansaugen mit einer frisch durch Auskochen keimfrei gemachten Pravazschen Spritze etwas Drüsensaft gewonnen und auf eine Anzahl Deckgläschen in der Weise verteilt, daß auf jedes ein kleines Tröpfchen gebracht und mit der Kanüle in dünner Schicht verteilt wird. Das Gläschen wird dann mit der bestrichenen Seite nach oben zum Trocknen hingelegt.

Drüsenteile. Die Drüsengeschwulst wird unter Aetherspray durch einen Schnitt gespalten und ein hinreichend großes Stück derselben exstirpiert und in ein weithalsiges Pulverglas getan.

Drüseneiter. Ist die Drüsengeschwulst schon in Eiterung übergegangen, so wird sie gespalten und der Eiter in einem weithalsigen Pulverglas aufgefangen.

Blut. Durch Einstich mit sterilisierter Lanzette in die sorgfältig gereinigte Haut (Fingerspitze, Ohrläppchen usw.) des Kranken werden Blutstropfen gewonnen und auf möglichst viele Deckgläschen übertragen.

Hat ein Einschnitt gemacht werden müssen, so wird das dabei ausfließende Blut in einem Pulverglas aufgefangen.

Lungenauswurf, Lungenödemflüssigkeit und Urin des Kranken werden in starkwandige Gläser gefüllt.

b) Von der Leiche.

Die Obduktion der Leiche ist in der Regel nur soweit auszuführen, wie die Sicherung der bakteriologischen Diagnose bzw. die Gewinnung des geeigneten Untersuchungsmaterials es erfordern. Meist wird es genügen, der bereits in den abgedichteten Sarg gelegten Leiche folgendes Material zu entnehmen:

1. eine geschwollene Lymphdrüse (möglichst einen sogenannten primären Bubo);
2. ein etwa wallnußgroßes Stück der durch einen Schnitt am linken Rippenbogen zugänglich gemachten Milz;
3. 10—20 ccm Blut, das zweckmäßig einer Vena jugularis entnommen wird.

Falls ein Bubo nicht aufzufinden ist oder der Verdacht auf Lungenpest besteht, so sind die Brusteingeweide vorsichtig herauszunehmen und die Lungen auf pneumonische Herde zu untersuchen. Unter solchen Umständen sind

4. aus erkrankt oder verdächtig befundenen Lungenteilen ein oder einige etwa wallnußgroße Stücke zu entnehmen.

Die Organstücke werden zusammen, das Blut für sich, in ein weithalsiges Pulverglas getan.

B. Behandlung der zur Aufnahme von Untersuchungsmaterial bestimmten Gefäße.

Die Pulvergläser dürfen nicht zu dünnwandig sein und müssen vor dem Gebrauche frisch ausgekocht werden. Nach der Aufnahme des Untersuchungsmaterials sind sie mit eingeriebenen Glasstopfen oder frisch ausgekochten Korken zu verschließen und die Stopfen mit Pergamentpapier zu überbinden.

Die Gefäße dürfen nicht mit einer Desinfektionsflüssigkeit ausgespült sein, auch darf zu dem Untersuchungsmateriale keine fremde Flüssigkeit hinzugesetzt werden.

C. Verpackung und Versendung.

In eine Sendung dürfen immer nur Untersuchungsmaterialien von einem Kranken bzw. einer Leiche gepackt werden. Ein Schein ist beizulegen, auf dem anzugeben sind: die einzelnen Bestandteile der Sendung, Name, Alter, Geschlecht des Kranken bzw. der Leiche, Tag und Ort der Erkrankung, Heimats- bzw. Herkunftsort der von auswärts zugereisten Personen, Krankheitsform, Tag und Stunde des Todes, Tag und Stunde der Entnahme des Untersuchungsmaterials. Auf jedem einzelnen Glase ist außerdem der Inhalt zu verzeichnen.

Zum Verpacken dürfen nur feste Kisten — keine Zigarrenkisten, Pappschachteln u. dgl. — benutzt werden. Mit Untersuchungsmaterial beschickte Deckgläschen werden in signierte Stückchen Fließpapier geschlagen und mit Watte fest in einem besonderen Schächtelchen verpackt. Die Gefäße und Schächtelchen mit dem Untersuchungsmateriale sind in den Kisten mittels Holzwolle, Heu, Stroh, Watte u. dgl. so zu verpacken, daß sie unbeweglich liegen und nicht aneinander stoßen.

Die Sendung muß mit starkem Bindfaden umschnürt, versiegelt und mit der deutlich geschriebenen Adresse der Untersuchungsstelle sowie mit dem Vermerke „Vorsicht“ versehen werden.

Bei Beförderung durch die Post ist die Sendung als dringendes Paket aufzugeben und der Untersuchungsstelle, an welche sie gerichtet ist, telegraphisch anzukündigen. Ueberhaupt ist sowohl bei der Entnahme als auch bei der Verpackung und Versendung der Materialien jeder Zeitverlust zu vermeiden, da sonst das Ergebnis der Untersuchung in Frage gestellt wird.

D. Versendung lebender Kulturen der Pesterreger.

Die Versendung von lebenden Kulturen der Pesterreger erfolgt in zusammengeschmolzenen Glasröhren, die, umgeben von einer weichen Hülle (Filtrierpapier und Watte oder Holzwolle), in einem durch übergreifenden Deckel gut verschlossenen Blechgefäße stehen, das letztere ist seinerseits noch in einer

Kiste mit Holzwolle oder Watte zu verpacken. Es empfiehlt sich, nur frisch angelegte, noch nicht im Brutschrank gehaltene Aussaaten auf festem Nährboden zu versenden. Die weitere Verpackung und Versendung geschieht wie unter C. Abs. 3 und 4.

Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Pestfälle.

1. Gewinnung des zur Untersuchung geeigneten Materials.

A. Vom Lebenden.

1. Aus erkrankten Drüsen:
   a) frischer Bubo: Gewinnung von Gewebssaft durch breiten Einschnitt (unter antiseptischen Kautelen) oder durch Punktion mittels Pravaz-scher Spritze;
   b) vereiterter Bubo: Gewinnung der Eiters wie bei a.

2. Blut: Gewinnung durch Stich mit sterilisierter Lanzette in die vorher mit Seife, Alkohol und Aether gereinigte Haut (Fingerspitze, Ohrläppchen usw.). Größere Mengen von Blut zur Gewinnung von Serum für die Agglutinationsprobe (zwecks Feststellung überstandener Pest) werden durch Venenpunktion am Vorderarm oder sterilen Schröpfkopf gewonnen.

3. Von erkrankten Hautstellen: primäre Pestpusteln, Furunkel, pustulöses Exanthem. Gewinnung des Inhalts mittels Glaskapillaren, Platinöse, schmalen Platinspatels, Messerspitze oder dgl.

4. Ausscheidungen: Auswurf bei primärer Lungenpest, Pneumonie und terminalem Lungenödem, schwerer Septikämie; bei krankhaften Zuständen der Rachenorgane Abstriche von der Oberfläche der Schleimhaut; Harn.

B. Von der Leiche.

Vorbemerkung. Die Sektion hat zu geschehen, während die Leiche im abgedichteten Sarge liegt. Jede Verunreinigung der Umgebung durch Gewebsflüssigkeit ist sorgfältig zu vermeiden.

Eine vollständige Sektion ist besonders bei den ersten Fällen in einer Ortschaft möglichst zu umgehen. Am besten wird zunächst an Ort und Stelle eine mikroskopische Untersuchung von Drüsen- oder Milz- oder Lungensaft ausgeführt. Sobald Pestbacillen in erkrankten Drüsen oder in der Milz oder in der Lunge mikroskopisch nachgewiesen sind, ist möglichst auf die weitere Sektion zu verzichten.

Falls die mikroskopische Untersuchung der genannten Organe an Ort und Stelle keine sicheren Anhaltspunkte für Pest ergeben hat, ist die vollständige Sektion auszuführen und dabei besonders auf das Verhalten der Rachenorgane, sowie aller, auch der versteckt liegenden Drüsengruppen, ferner auf das Vorhandensein von Blutungen (besonders in der Schleimhaut des Verdauungskanals und in den serösen Ueberzügen des Herzens), eventuell auch auf das Bestehen einer Hirnhautentzündung zu achten. Es empfiehlt sich, auch eine bakteriologische Untersuchung der Galle in diesen Fällen vorzunehmen.

In jedem Falle werden Organe zur weiteren Verarbeitung mittels des Kulturverfahrens bzw. Tierversuchs in gut verschlossenen Gefäßen mitgenommen, ebenso kleine Organstückchen in Alkohol oder Sublimatalkohol.

Nach vollendeter Sektion ist der Sarg in Gegenwart des Obduzenten sofort zu verschließen, etwa verspritzte Gewebsflüssigkeit durch verdünntes Kresolwasser unschädlich zu machen und sind die zur Sektion benutzten Instrumente durch Auskochen zu reinigen, Tücher, Schwämme usw. zu desinfizieren oder, wenn wertlos, zu vernichten.

1. Aus Mund und Nase hervorgequollene Flüssigkeit.
2. Pusteln und Furunkel der Haut.
3. Drüsensaft, Drüseneiter oder Oedemflüssigkeit aus der Umgebung der Drüse, Drüsenstückchen. Zu gewinnen durch Einschnitt in erkrankte Drüsenpakete, vorzugsweise solche, welche stark entzündliche Durchtränkung des umgebenden Bindegewebes zeigen. Besonders zu achten ist auf blutig infiltrierte Drüsen.
4. Herzblut.

5. Lunge. Abstrich von der Schnittfläche; bei ödematöser oder pneumonisch infiltrierter Lunge; Inhalt der Luftröhre und ihrer Verzweigungen; Lungenstückchen.

6. Milz. Abstrich von der Schnittfläche; Milzsaft; Milzstückchen.

7. Gehirn. Krankhaft veränderte Stellen des Hirns und seiner Häute.

8. Herdförmige Erkrankungen der inneren Organe (metastatische Abszesse, Infarkte, Blutungen usw.).

2. Gang der Untersuchung.

Bei jeder Untersuchung auf Pest ist außer der Untersuchung durch das Mikroskop und die Kultur auf Agar und Gelatine möglichst stets der Tierversuch heranzuziehen. Derselbe ist unerläßlich, wenn es sich um die Feststellung des ersten Falles in einer Ortschaft handelt.

A. Mikroskopische Untersuchung.

Von dem zu untersuchenden Materiale sind zunächst reichlich Deckglaspräparate anzufertigen. Ein Teil derselben wird unfixiert und ungefärbt in einem Deckglasschächtelchen aufbewahrt, um bei etwaiger Nachprüfung des Untersuchungsergebnisses benutzt zu werden. Die anderen Ausstriche werden nach einer der folgenden Färbungsmethoden behandelt und ebenfalls für spätere Nachprüfungen aufgehoben.

Färbung: mit Methylenblau — alkalisches M. nach Löffler, Boraxmethylenblau (5 Proz. Borax, 2 Proz. Methylenblau in Wasser), — verdünnter Ziehlscher Lösung, Gentianaviolett.

Charakteristische Polfärbung: Trockenpräparate 25 Minuten in absolutem Alkohol oder für wenige Sekunden in einer Mischung von Aether und Alkohol zu gleichen Teilen härten, dann mit einem der genannten Farbstoffe färben.

B. Kultur.

1. Fleischwasseragar (0,5 Proz. Kochsalz, 1 Proz. Pepton). Schwach alkalisch, nicht trocken, zu Platten ausgegossen oder in weiten Reagenzgläsern schräg erstarrt; Temperaturoptimum etwa 30°.

Anzuwenden bei Blut und anderem möglichst reinen Untersuchungsmateriale.

2. Blutserum nach Löffler: Rinderserum mit dem 4. oder 5. Teile einer 1 Proz. Traubenzucker enthaltenden alkalisierten Peptonbouillon in weiten Röhrchen schräg oder in Platten erstarrt.

Anzuwenden wie Agar.

3. Fleischwassergelatine (0,5 Proz. Kochsalz, 1 Proz. Pepton). Schwach alkalisch, Plattengießen oder Ausstrich auf der Oberfläche der erstarrten Platte.

Anwendung in jedem Falle erforderlich, besonders wertvoll bei Material, das mikroskopisch andere Bakterien neben Pestbacillen enthält, z. B. Sputum, Urin, Kot, Leichenteile.

Bei stark verunreinigtem Material ist die Züchtung auf Gelatine bei niederer Temperatur (Eisschrank) zu versuchen.

Aus den Originalausstrichen sind die Pestbacillen rein zu züchten und Reinkulturen derselben auf Agar oder Löfflerschem Blutserum zur Nachprüfung aufzubewahren.

Zur genaueren Bestimmung einer auf den unter 1 bis 3 genannten Nährböden aus verdächtigem Material gezüchteten Kultur dient Prüfung auf Beweglichkeit (unbeweglich), Färbung nach Gram (Entfärbung), Züchtung auf Agar mit 3 Proz. Kochsalzgehalt (zur Darstellung der Involutions- und Degenerationsformen), in schwach alkalischer Bouillon (zur Darstellung der Ketten), eventuell Gärungsprobe (keine Gasentwickelung); Tierversuch siehe C; Agglutinationsprobe siehe D.

C. Tierversuch.

(nur in den vorschriftsmäßig eingerichteten Pestlaboratorien vorzunehmen).

1. Zur Erleichterung der Diagnose: Impfung von Ratten. Die Impfung geschieht durch Einspritzung von Gewebssaft unter die Haut oder Einbringung eines Stückchens des verdächtigen Materials in eine Hauttasche unter antiseptischen Kautelen. Bei stark verunreinigtem Ausgangsmaterial ist daneben die Verimpfung auf die unverletzte Conjunctiva und die Verfütterung vorzunehmen.

Neben den Ratten können auch Meerschweinchen benutzt werden. Die Impfung derselben geschieht am besten durch Einreiben des zu untersuchenden Materials auf die rasierte Bauchhaut.

2. Zur Bestimmung einer aus verdächtigem Materiale gezüchteten Reinkultur: Impfung von Ratten.

Die Versuchstiere sind am zweckmäßigsten in hohen, in Wasserdampf sterilisierbaren Glasgefäßen mit Drahtumhüllung und fest anschließendem Drahtdeckel mit Watteabschluß unterzubringen. Die Kadaver sind durch Verbrennen oder Auflösen in konzentrierter Schwefelsäure zu vernichten, beziehungsweise durch längere Einwirkung von Wasserdampf sicher unschädlich zu machen, die infizierten Käfige mit den Streumaterialien und Futterresten durch Wasserdampf zu sterilisieren.

Die verendeten Tiere sind unter Beobachtung peinlicher Vorsichtsmaßregeln gegen Verspritzen des Materials zu sezieren. Blut, Milz, Drüsensaft, Peritonealexsudat sind mikroskopisch und kulturell zu untersuchen.

D. Agglutinationsprobe.

1. Zur Bestimmung einer gezüchteten Kultur: Wirksames Serum immunisierter Tiere wird in den entsprechenden Verdünnungen zu einer frisch bereiteten, möglichst homogenen Aufschwemmung zweitägiger Agarkulturen in Bouillon oder Kochsalzlösung hinzugefügt. Die Beobachtung der eintretenden Agglutination erfolgt am besten in kleinen Reagenzgläschen mit Hilfe der Lupe. Es empfiehlt sich, die Probe mit dem Serum gut durchzuschütteln und dann bei Bruttemperatur $^1/_2$ Stunde ruhig stehen zu lassen. Positiver Ausfall der Reaktion — an dem Auftreten zu Boden sinkender Flöckchen mit Klärung der überstehenden Flüssigkeit erkennbar — spricht mit größter Wahrscheinlichkeit für Pestbacillen.

2. Zur Prüfung des Blutserums eines unter verdächtigen Erscheinungen erkrankt gewesenen Menschen: In Verdünnung des Serums 1:1, 1:2, 1:5, 1:10 in 0,6-proz. Kochsalzlösung wird je eine Oese einer zweitägigen Agarkultur von Pestbacillen auf 1 ccm der Serummischung gut verteilt und gut umgeschüttelt. Die so hergestellten Proben werden, wie bei 1 angegeben, weiter behandelt. Tritt makroskopisch sichtbare Agglutination auf, so handelt es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um einen abgelaufenen, in Rekonvaleszenz befindlichen Pestfall. Ein negativer Ausfall der Probe spricht nicht gegen die Diagnose Pest.

V. Immunität bei Pest.

Die Versuche einer Immunisierung gegen Pest stützen sich auf die Beobachtung, daß das Ueberstehen dieser Krankheit gegen eine zweite Erkrankung schützt oder daß wenigstens diese dann leichter verläuft. Die Geschichte der Pest gibt hierfür eine Reihe von Beispielen; in den alten Pestspitälern wurden vorzugsweise als Wärter Leute angestellt, die schon einmal an Pest erkrankt gewesen waren und diese blieben dann gesund. Bei der Epidemie von Morea im Jahre 1827/28 wurden zur Pflege der Pestkranken solche Türken und Christen genommen, welche früher in Konstantinopel und Smyrna an Pest erkrankt gewesen waren und als Zeichen hierfür Narben von den Bubonen und Karbunkeln aufwiesen. Diese Leute, „Mortis“ genannt, blieben, trotzdem sie bei der Pflege nicht die geringsten Vorsichtsmaßregeln anwandten, fast ausnahmslos gesund; einige bekamen Schmerzen in den alten Narben ohne irgendwelche sonstige Krankheitserscheinungen (Netter).

Auch Versuche einer Schutzimpfung wurden schon frühzeitig gemacht. Der ungarische Arzt Weszpremi (1755) machte den Vorschlag, ähnlich wie bei der Blatterninokulation (Variolation) das Pestgift künstlich einzuimpfen und so eine Infektion leichteren Grades herbeizuführen. Im Jahre 1781 hatte sich der russische Arzt Samoilowski im Spital mit Pesteiter infiziert, er-

krankte leicht und erlangte so Immunität. Er empfahl die Inokulation mit dem Eiter einer Pestbeule und zwar in der Weise, daß man einen damit getränkten Charpiebausch, ohne eine Inzision zu machen, am Arme durch einen Verband befestigt. Der Eiter enthält nach seiner Meinung kein reines, sondern halbgetilgtes oder fast gänzlich ausgeartetes Gift, wodurch nur eine Infektion geringen Grades entsteht, die aber doch Immunisierung hervorbringt (Neuburger). Die von Valli, Sola, Cerutti u. a. in dieser Weise ausgeführten Impfungen verliefen aber zum Teil unglücklich; so erkrankten und starben von sechs von Cerutti geimpften Personen fünf an der Pest. Diese Impfungsmethode wurde daher bald verlassen.

Neuere Beobachtungen bei der Indischen Pestepidemie haben gezeigt, daß der durch das Ueberstehen der Krankheit entstandene Schutz kein absoluter ist; wiederholt wurde nach dem Ueberstehen eines Pestanfalles eine zweite Ansteckung beobachtet. So berichtet Weir (zitiert nach Müller-Poech) über eine Patientin, die im Jahre 1894 in Hongkong an einem Pestbubo am Halse unter schweren Erscheinungen erkrankte. Der Bubo wurde inzidiert, der ganze Verlauf dauerte $1^1/_2$ Monate. Im Dezember 1896 wurde sie in Bombay zum zweiten Male von der Pest ergriffen; es entstand ein Bubo in der rechten Leiste, die Erkrankung war in fünf Tagen abgelaufen. Wiederholt verlief auch der zweite Anfall tödlich. In der Mehrzahl der Fälle scheint aber durch einmaliges Ueberstehen der Pest ähnlich wie beim Typhus eine relative, zeitlich begrenzte Immunität einzutreten. Der wissenschaftliche Beweis hierfür wurde durch den Nachweis spezifischer Stoffe (Agglutinine, Bakteriolysine, Opsonine usw.) im Blut von Pestkranken und -rekonvaleszenten erbracht.

A. Aktive Immunität.

I. Methoden der aktiven Immunisierung.

1. Immunisierung mit lebenden, wenig bzw. avirulenten Kulturen.

Man kann mit lebenden, wenig virulenten Kulturen bei Tieren eine Immunität gegen eine vollvirulente Kultur erzielen. So war bei den Versuchen der Deutschen Kommission ein Affe (Macacus radiatus), der eine subkutane Infektion mit Pestkultur nach mehrtägigem Kranksein überstanden hatte, gegen eine spätere subkutane und sogar intraperitoneale Infektion mit einer ganzen Oese vollvirulenter Kultur immun. Yersin und Carré haben ebenfalls schon Immunisierungsversuche mit schwachvirulenten Kulturen an Ratten angestellt (zit. nach Strong) und Albrecht & Ghon konnten sowohl Ratten als Meerschweinchen durch wiederholte Vorbehandlung mit schwachvirulenten Peststämmen immunisieren, so daß ein Teil der Tiere relativ große Mengen hochvirulenter Kulturen selbst bei intraperitonealer Einverleibung anstandslos vertrug. Die Immunität hielt durch viele Monate an und bestand noch nach 7 Monaten. Kolle & Otto beobachteten bei Meerschweinchen, die mit einer lange im Eisschrank aufbewahrten alten Pestkultur kutan geimpft waren (deren Virulenz aus nicht näher feststellbaren Ursachen spontan abgeschwächt war) und die unter Bildung von typischen, nach 8—9 Tagen aber wieder zurückgebildeten Bubonen erkrankt

waren, eine deutliche Immunität. Als die Tiere nach 2, 3 und 8 Monaten mit Dosen virulenter Pestkultur, die normale Meerschweinchen innerhalb weniger Tage tötete, geimpft wurden, blieben 7 von 13 Tieren am Leben, ein Resultat, das sich bei Meerschweinchen selbst durch mehrmalige Injektionen abgetöteter Pestkulturen nicht erreichen läßt.

Von der Immunisierung mit wenig virulenten Kulturen ging man über zu der mit künstlich abgeschwächten Kulturen. Da leicht empfängliche Tiere nur mit stark abgeschwächten oder abgetöteten Kulturen immunisiert werden können, versuchte die Deutsche Kommission virulente Kulturen durch Einwirkung von höheren Temperaturen (50°) oder von Chemikalien (Karbolsäure) künstlich abzuschwächen, doch war eine sichere und gleichmäßige Abschwächung nicht zu erreichen; die Pestbacillen behielten stets bis unmittelbar vor ihrem Absterben die volle Virulenz. Nach Albrecht & Ghon läßt sich eine künstliche Abschwächung virulenter Kultur ohne Schaden für die Immunisierung durch lange dauernde Fortzüchtung der Kulturen bei 37° C erreichen, doch wurden bis jetzt keine Versuche mit derartig abgeschwächten Kulturen gemacht. Kolle & Otto machten Versuche mit einer alten Pestkultur, die von R. Maassen auf künstliche (nicht näher bekannte) Weise abgeschwächt war. Bei kutaner Infektion erfolgte keine Erkrankung von Meerschweinchen. Durch langdauernde Züchtung bei höheren Temperaturen (40—41° C) wurde die Kultur weiter so abgeschwächt, daß sie für Meerschweinchen selbst in der Dosis von einer Kultur (das ist mehr als das Millionenfache der Dosis letalis von virulenten Kulturen) bei intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung nicht pathogen war; auch für Ratten und Mäuse besaß die Kultur keine pathogene Wirkung. Die toxischen Effekte dieser Kultur waren gleichfalls bedeutend herabgesetzt. Durch eine einmalige subkutane Einspritzung mit dieser abgeschwächten Kultur, welche ein Vaccin*) im wahren Sinne des Wortes darstellt, war es möglich, mit Sicherheit Meerschweinchen, Ratten und Mäusen eine auf Monate hinaus anhaltende komplette Immunität zu verleihen. Von 44 Meerschweinchen, die einmal mit der abgeschwächten Kultur kutan oder subkutan vorbehandelt waren, kamen 28 = 63,6 Proz. bei einer 3—4—8 Monate danach erfolgten Infektion mit dem Leben davon. Die Impfverluste betrugen 22 Proz. Bei 2,3 Proz. Impfverlust widerstanden von den mit dem Vaccin vorbehandelten Ratten 72 Proz. einer späteren subkutanen oder intraperitonealen Infektion. Bei Mäusen betrugen die Impfverluste 18 Proz., als immun erwiesen sich 60 Proz. Ueber die Dauer des Impfschutzes konnten die Beobachtungen nicht abgeschlossen werden. Wie wir später sehen werden, ist die Wirkung der Immunisierung mittels abgeschwächter Kulturen derjenigen mittels abgetöteter virulenter im Tierversuch überlegen. Jedoch mußte die Verwendung der abgeschwächten lebenden Kulturen beim Menschen zunächst noch

*) Wie Kolle & Otto hervorheben, wird das Wort Vaccin vielfach auch für die abgetöteten Kulturen angewandt, aber mit Unrecht, denn nach dem Vorgange von Jenner und Pasteur sollte dieses Wort für lebende Infektionsstoffe, die abgeschwächt sind, reserviert bleiben, nachdem dieser Sprachgebrauch bei den Schutzpocken- und den Milzbrand- sowie Hühnercholeravaccins wissenschaftliches Bürgerrecht erworben hat.

zweifelhaft erscheinen, denn es konnte bei hoch empfänglichen Individuen doch einmal eine schwere Erkrankung oder gar der Tod eintreten; beobachteten doch Kolle & Otto, daß die für Meerschweinchen so abgeschwächte Kultur Affen in geringeren Dosen zum Teil akut tötete.

Kolle & Otto setzten daher ihre Versuche hauptsächlich mit einer ganz bestimmten Kultur, dem Vaccin „Ma V", fort. Diese Kultur besaß neben einer völligen Avirulenz für Meerschweinchen (2—3 lebende Agarkulturen waren nicht imstande, Meerschweinchen von 250 g zu töten) hohe immunisatorische Eigenschaften. Die hohe Avirulenz war insofern von großer praktischer Bedeutung, als sich zeigte, daß eine bestimmte Minimaldosis, die für Meerschweinchen $^1/_2$ Agarkultur betrug, innegehalten werden mußte.

Im allgemeinen ergaben die weiteren Versuche eine völlige Bestätigung der früheren; die bei Meerschweinchen erzielten ausgezeichneten Immunisierungserfolge sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Lfde. Nr.	Meerschweinch. immunisiert mit Kultur „Ma V lebend"				Von den immunisierten Meerschweinchen wurden auf Pestimmunität geprüft am					In Summa geprüft	davon	
	am (1903)	Anzahl	Erfolg		15. X. 03	11. XI. 03	6. I. 04	19. I. 04	8. II. 04		leben	†
			leben	†								
1	8. IX.	3	3	0	3	—	—	—	—	3	3	
2	3. X.	3	3	0	—	3	—	—	—	3	3	
3	10. X.	10	10	0	—	—	—	2	4	6	3	3
4	21. X.	30	30*)	0	—	—	5	4	—	9	7	2
									Summa	21	16	5

Die weiterhin von Kolle & Otto angestellten Affenversuche führten zu keinen Resultaten, da diese Tiere trotz sorgsamster Pflege zum großen Teil an interkurrenten Krankheiten eingingen (Diplokokken- bzw. Streptokokkenpneumonien). Strong hat später mit 3 abgeschwächten Kulturen die Versuche von Kolle & Otto nachgeprüft und ihre Resultate bestätigen können. Besonders interessant sind die Immunisierungsversuche, welche Strong mit der schon genannten „Kultur Ma V" anstellte, um deren Unschädlichkeit zu beweisen. Er injizierte 12 Meerschweinchen und 30 Affen je eine ganze Agarkultur; keins der Tiere ging an den Folgen der Impfung zugrunde. Nur ein Affe starb ungefähr 12 Stunden nach der Immunisierung an einer Staphylokokken-Streptokokken-Sepsis. Wie sich nachträglich herausstellte, hatte er schon vor der Einspritzung des Vaccins eine eiternde Wunde am Abdomen, die bei der Impfung übersehen war. Ueber Anwendung des Impfstoffes bei Menschen siehe S. 259—260.

2. Immunisierung mit abgetöteten Kulturen.

Yersin, Calmette & Borrel zeigten, daß man Kaninchen durch wiederholte Einverleibung von Agarkulturen, die durch einstündiges Erhitzen auf 58° C abgetötet waren, gegen eine spätere Infektion mit virulentem Material schützen kann. Auch bei Ratten und Meerschweinchen (Kolle), sowie bei Affen (Wyssokowitz & Zabolotny) konnte mit Kulturen, die bei 65° C abgetötet waren, eine gewisse Immunität erzielt werden. Eingehende Versuche über

*) 14 Tiere später an Seuche eingegangen.

die Immunisierung mit abgetöteten Kulturen wurden von der Deutschen Kommission gemacht. Es zeigte sich, daß bei der Abtötung der Kulturen mit Vorsicht vorgegangen werden muß, da sonst die Schutzwirkung leidet. Durch Kochhitze wird die in den Bakterien enthaltene immunisierende Substanz schon nach kurzer Einwirkung zerstört. Chloroform und $^1/_2$-proz. Phenollösung, die erst nach längerer Zeit die Bakterien töten, setzen die Schutzkraft bedeutend herab. Am wenigstens wurde diese geschädigt durch geringere Temperaturen, wie 2 Stunden langes Erwärmen auf 51° C oder 1 Stunde lang auf 65°, was eben genügt, um die Bakterien sicher zu töten*). Am meisten empfiehlt sich die 1-stündige Erwärmung auf 65° C. Die zur Immunisierung dienenden Kulturen müssen vollvirulent sein; abgeschwächte Kulturen sind viel weniger wirksam (Deutsche Kommission, Kolle & Otto).

Besonders ausgedehnte Versuche einer Pestimmunisierung mit abgetöteten Kulturen hat Haffkine angestellt. Er ging dabei von der Idee aus, neben den in den Bakterienleibern enthaltenen Endotoxinen auch die in die Nährflüssigkeit sezernierten Gifte usw. zu gewinnen. Andere Forscher legen allerdings diesen hypothetischen Toxinen keine Bedeutung für die Immunisierung bei. Schon die Untersuchungen der Deutschen Kommission zeigten, daß die immunisierende Kraft des Haffkineschen Impfstoffes hauptsächlich den Leibessubstanzen der Pestbacillen zukommt. Zu demselben Resultat kam auch Kolle, welcher einen Monat alte Bouillonkulturen durch Zentrifugieren in eine klare Flüssigkeit und den bakterienhaltigen Bodensatz sedimentierte. Erstere hatte nicht die geringste immunisierende Wirkung, die Menge der im Bodensatz befindlichen Bakterien und damit auch die Immunisierungskraft war gleichfalls gering; von 7 Tieren, welche mit recht großen Mengen Bodensatz, die dem Bakteriengehalt von etwa 100—150 ccm Bouillonkultur nach 4-wöchigem Wachstum entsprachen, injiziert wurden, waren nur 3 immunisiert. Ueberhaupt ist nach Kolle die Menge der selbst in alten Bouillonkulturen enthaltenen Bakterienleiber sehr gering. Wenn man eine möglichst homogen gemachte Bouillonkultur und Agarkultur vergleicht, indem man die letztere so lange verdünnt, bis beide den gleichen Trübungsgrad zeigen, dann findet man, daß eine Agarkultur gleich ist 80—100 ccm des Haffkinesches Impfstoffes. Der gleiche Trübungsgrad entspricht aber annähernd der Zahl der in der Flüssigkeit suspendierten Pestkeime und an diese ist die immunisierende Kraft gebunden. Ein Vorteil des Impfstoffes der Deutschen Kommission ist der, daß stets frische, vollvirulente Kulturen verwendet werden, wie sie zu einer starken Schutzwirkung notwendig sind; bei dem Haffkineschen Verfahren nimmt aber die Virulenz während des langen Aufenthalts im Brutschrank beträchtlich ab.

Herstellung der Impfstoffe.

a) Agar-Impfstoffe.

Die Deutsche Kommission verwandte zur Herstellung des Impfstoffes frische, möglichst virulente und gut entwickelte Agarkulturen. Gegenüber dem Haffkineschen Impfstoff hat diese Methode den Vorteil, daß neben der exakteren Dosierung es auch möglich ist, die Reinheit der Kultur besser zu kontrollieren.

*) Siehe Anm. S. 241.

Eine Gefahr des Haffkineschen Impfstoffes liegt nämlich darin, daß leicht in der Bouillon neben den Pestbacillen andere Bakterien wachsen können, z. B. auch die des Tetanus und malignen Oedems. Bei dem Impfstoff der Deutschen Kommission ist die Verunreinigung mit derartigen anaëroben Bakterien nicht möglich.

Ein weiterer Vorteil ist die schnellere und einfachere Herstellung des Agarimpfstoffes. Die 2-tägigen Agarkulturen werden in Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 1—2 Stunden lang auf 65° C erhitzt. Nach der Erhitzung wird, um den Impfstoff haltbar zu machen, so viel Phenol zugesetzt, daß eine 0,5-proz. Lösung entsteht. Während 0,5-proz. Karbollösung die immunisierende Kraft von frischen Kulturen herabsetzt, hat sie auf abgetötete keinen schädigenden Einfluß. Wie lange sich dieser Impfstoff hält, ist bisher nicht festgestellt.

Zur Gewinnung des Impfstoffes im großen nimmt man nach Kolle ganz weite Agarröhrchen oder Schalen (s. unten), auf denen eine möglichst große Oberfläche hergestellt wird. Die Kulturmasse wird mit physiologischer Kochsalzlösung unter Benutzung eines starken Platinstabes abgestrichen. Bei sehr konzentrierten Aufschwemmungen läßt sich bei 1-stündigem Erhitzen auf 65° C nicht immer volle Sterilität erreichen, dagegen gelingt dies sicher im Schüttelapparat. Bei genügender Uebung lassen sich bis zu 200 Dosen des Impfstoffes (1 Dose = 1 Agarkultur) in einer Stunde herstellen (vgl. auch Martinis improvisierte Impfstoff-Herstellung in Tsingtau).

Die Dosis für einen Erwachsenen beträgt eine Agarkultur. Hierbei treten meist erhebliche lokale Entzündungserscheinungen und ziemlich hohes Fieber auf, das aber nach kurzer Zeit wieder zurückgeht. Viele Personen haben übrigens nur ganz schwache Reaktionserscheinungen (Deutsche Kommission), doch empfiehlt es sich mit Rücksicht auf die vorher nicht zu berechnende Empfindlichkeit, über die Dosis von einer Kultur nicht hinauszugehen. Bemerkenswert ist die Beobachtung der Deutschen Kommission, daß Pestrekonvaleszenten schon nach der Einverleibung einer halben Kultur auffallend stark mit hohem, 2 Tage andauerndem Fieber und nicht unbedenklichen Kollapserscheinungen reagierten (Anaphylaxie).

Kolle verwendet bei der Herstellung seines Impfstoffes festen Agar, der gestattet, die Kultur möglichst leicht abzustreichen. Er empfiehlt, bei der Beimpfung die Agarfläche möglichst zu befeuchten.

Tavel nimmt zur Herstellung des Agarimpfstoffes dreitägige virulente, möglichst frisch aus dem Tier gewonnene Serumkulturen, die bei 30° gezüchtet sind. Für je 10 qcm Kulturfläche verwendet er zur Abschwemmung 3 ccm Bouillon. Die Dosis für einen Erwachsenen beträgt 3 ccm.

Cruz züchtet seine durch Tierpassage virulent gehaltenen Stämme auf 4-proz. Glyzerinagar bei Zimmertemperatur. Die Beimpfung geschieht durch Bouillonkultur, die Abschwemmung mit Kochsalzlösung. Die Abtötung erfolgt eine Stunde bei 65° von dem Moment ab gerechnet, wo diese Temperatur in einem mit eingebrachten Kontrollkölbchen erreicht wird. Die Prüfung auf Sterilität (wie dies auch Kolle vorgeschlagen hat) darf nicht nur kulturell, sondern muß auch im Tierversuch erfolgen. Nach der Prüfung erfolgt der Zusatz von 0,5 Proz. Phenol.

Calmette trocknet die Pestbacillen (Agar- oder abfiltrierte Bouillonkulturen) zunächst im Exsikkator. Die gewonnene Bacillenmasse wird dann pulverisiert und in zugeschmolzenen Röhrchen aufbewahrt. Zum Gebrauch wird das Pulver abgewogen, aufgelöst und injiziert.

b) Bouillonkulturen.

Hierher gehört der Impfstoff nach Haffkine, der auf folgende Weise hergestellt wird:

Große, drei Liter fassende Bouillonkolben, auf deren Oberfläche sterilisiertes Butterfett oder Olivenöl verteilt ist, werden mit Pestbacillen geimpft und 6 Wochen lang bei 25—30° C aufbewahrt. Die Fettschicht begünstigt ein sehr üppiges Wachstum der Kulturen. Während dieser Zeit wird der Kolben alle 2—3 Tage tüchtig geschüttelt, wodurch die Bakterienmassen zu Boden fallen und neuem Oberflächenwachstum Platz machen. Nach 6 Wochen wird die Kultur auf ihre Reinheit durch Ueberimpfung auf Agar geprüft, dann erfolgt die Abtötung der Bakterien im Wasserbade 1 Stunde lang bei 65° C*). Hat die Ueberimpfung einer Probe dieser Flüssigkeit auf Agar Sterilität ergeben, so wird so viel Karbolsäure zugesetzt, daß eine 0,5-proz. Lösung entsteht, und die Flüssigkeit in kleine Fläschchen von 20—30 ccm abgefüllt. Der Schutzwert wird geschätzt nach der Trübung der Bouillon im Vergleich zu einer gleich großen Testkultur. Vor dem Gebrauch müssen die Röhrchen aufgeschüttelt werden, da bei ruhigem Stehen die Bacillenmassen zu Boden fallen. Die normale Dosis des Impfstoffes, subkutan eingespritzt, beträgt für einen erwachsenen Menschen 3—4 ccm, für Frauen 2—$2^1/_2$ ccm, für Kinder über 10 Jahren 1 ccm und für kleine Kinder 0,1—0,5 ccm, doch wurden diese Dosen später auf weit größere Mengen (bis zu 20 ccm) erhöht. Nach der Einspritzung erfolgt eine Reaktion des Körpers, bestehend in Temperatursteigerung bis zu 39° C, allgemeinem Unwohlsein, Schwellung und Infiltration der Impfstelle, nach 24—48 Stunden gehen meist diese Erscheinungen wieder zurück. Diese Reaktion ist individuell verschieden, speziell hinsichtlich der Temperatursteigerung. Oft läßt Haffkine der ersten Impfung nach zehn Tagen eine zweite folgen, deren Dosis sich nach der Reaktion des Impflings bei der ersten Impfung richtet.

Mallannah hat den Haffkineschen Impfstoff in der Weise modifiziert, daß er nur die Filtrate von den Bouillonkulturen benutzt, die den Vorteil bieten sollen, genau so gut zu immunisieren, ohne daß Reaktionen an der Impfstelle auftreten.

Gosio benützt zur Herstellung seines Pestimpfstoffes möglichst junge und virulente Kulturen, die durch Züchtung in Glasgefäßen mit weitem Boden (Fernbachflaschen) in schwach alkalischer Bouillon erhalten werden. 2—3 ccm dieser Bouillon stellen die Impfdosis dar. Später verfuhr Gosio bei der Herstellung des Impfstoffes in folgender Weise: Durch Serum mit hohem Agglutinationstiter wird die in den Flaschen gewachsene Bakterienmasse niedergeschlagen, von der klaren darüberstehenden Flüssigkeit durch Abheberung oder mittels Scheidetrichter getrennt und durch Erhitzung auf 65° während einer Stunde unter möglichster Schonung der wirksamen Stoffe abgetötet. Um zu prüfen, ob alle Keime abgetötet sind und ob die Sterilität des Impfstoffes nach der Verteilung in die Fläschchen erhalten geblieben ist, wird ein geringer Zusatz von Kal. tellurosum (1:100000—1:200000) zugesetzt, der die Entwickelung von Keimen durch Bildung schwarzer Wölkchen, besonders deutlich und schnell bei Hinzufügung von etwas Zucker anzeigen soll, während bei toten Kulturen keine Veränderung des Nährbodens eintritt.

*) Nach Wiener begnügt man sich neuerdings mit einer Abtötung bei 50° C 15 Minuten lang und nachfolgendem Karbolsäurezusatz.

3. Immunisierung mit Kulturfiltraten (Pest-Toxinen.)

Kulturfiltrate zeigten bei den Versuchen der Deutschen Kommission keinen starken Impfschutz. Auch Albrecht & Ghon erhielten bei Ratten durch Bouillonfiltrate keinen hohen Grad von Immunität. Immerhin scheinen in ältere Kulturfiltrate immunisierende Substanzen überzugehen.

Markl hat den Nachweis zu erbringen versucht, daß das spezifische Pestgift in erster Linie ein Sekretionsprodukt der Zellen ist. Die Toxine sollen sehr empfindlich gegen höhere Wärmegrade sein, weshalb die Filtrate von Kulturen gewonnen werden sollen, die bei niederer Temperatur, höchstens Zimmertemperatur, in flachen Kolben mit großer Oberfläche gehalten sind. Das Maximum der Giftigkeit wird nach 2 Monate langem Wachstum erreicht. Die Filtrate erhalten nicht einen einheitlichen Giftstoff, sondern ein Gemenge von verschiedenen Giftstoffen, mit denen ein antitoxisches Serum an Pferden gewonnen werden kann. (Näheres siehe passive Immunität.)

Kolle konnte im Serum von Tieren, die entsprechend vorbehandelt waren, keine Antitoxine nachweisen und schließt hieraus mit Recht, daß es Pesttoxine im eigentlichen Sinne nicht gibt (s. S. 205). Markl nimmt auf Grund seiner Versuche an, daß durch die gleichzeitige Immunisierung mit Toxinen und abgetöteten Bacillenleibern ein Schutz sowohl gegen Pestgifte als auch gegen die Pestinfektion zu erreichen ist. Außer Markl geben auch Kossel & Overbeck an, daß man mit Bouillonfiltraten, die auf 50—60° erhitzt sind, gegen Pest immunisieren könne. Besonders wirksam sollen solche Filtrate sein, die von Kulturen aus Bouillon, denen Serum zugesetzt war, gewonnen wurden.

4. Immunisierung mit Bakterienprodukten.

a) Endotoxine.

Bei seinen Versuchen zwecks Nachprüfung der Marklschen Angaben hat Kolle nachgewiesen, daß — wie dies schon Pfeiffer & Dieudonné, Albrecht & Ghon betont haben — das Pestgift an die Bakterienzelle gebunden ist. Die Pestgiftstoffe werden durch Zugrundegehen der Bakterien frei.

Von den Methoden, welche angegeben sind, um derartige Pestendotoxine zu erhalten, sind folgende zu erwähnen:

1) Das Verfahren von Besredka:

48-stündige Agarkulturen werden in physiol. Kochsalzlösung abgeschwemmt. Die Bakterienaufschwemmung wird 1 Stunde auf 60° erhitzt und im Vakuum eingetrocknet. 1 g der getrockneten Masse wird mit 0,3—0,45 g Kochsalz versetzt und im Achatmörser gerieben (1 Stunde), bis ein feines Pulver gewonnen ist. Zu diesem wird tropfenweise Aqua dest. hinzugesetzt (1—2 ccm) und schließlich die Emulsion soweit mit sterilisiertem Wasser verdünnt, bis die Konzentration der physiologischen Kochsalzlösung erreicht ist. Diese Flüssigkeit wird 24 Stunden lang durchgeschüttelt, dann zentrifugiert, bis die Flüssigkeit keine Bakterien mehr enthält. Diese klare Flüssigkeit enthält dann die „Endotoxine“ in Lösung.

2) Methode von Vay.

Vay übertrug Bassenges Behandlung von Typhusbacillen mit Lecithinlösungen auf Pestbacillen. Durch 1-proz. Ovolecithinaufschwemmung wurden Pestbouillonkulturen auch nach mehreren Tagen nicht, durch 10-proz. nach 24 Stunden abgetötet.

Lecithinaufschwemmungen vermochten nicht, aus den Pestbacillen größere Mengen toxischer Stoffe frei zu machen, die in den mäßrigen Extrakt übergehen. Dementsprechend war auch die immunisatorische Wirkung gering. Im Gegenteil, es schien eine gewisse Prädisposition zu entstehen. Dagegen besaßen die extrahierten Bacillen nach mehrmaliger Waschung mit Chloroform und Wasser gute immunisatorische Wirksamkeit. Damit vorbehandelte Meerschweinchen überstanden die nachfolgende Pestinfektion.

b) Nukleoproteide.

Impfstoff von Lustig-Galeotti.

Dieser Impfstoff stellt ein mittels chemischer Reagentien gewonnenes Extrakt der immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern dar. Pestbacillen werden in großen Doppelschalen, in die Nähragar 1 cm hoch eingegossen ist, geimpft und die Kulturen 3—4 Tage lang bei 30° C aufbewahrt. Die Kulturen werden dann mit dem Spatel abgeschabt, hierauf wird zur Auflösung der Bakterienleiber sterilisierte 1-proz. Kalilauge zugesetzt (zum Inhalt von 5—6 Schalen etwa 100 g), und gut verrührt, bis alles gelöst ist; es entsteht so eine hühnereiweißähnliche, fadenziehende Masse. Nach 2 Stunden wird diese Masse mit $^1/_2$-proz. Essigsäure langsam und unter ständigem Umrühren etwas überneutralisiert, bis weiße Flocken — die immunisierende Substanz — ausfallen. Das Sediment wird auf Papierfilter getrocknet und rasch mit sterilisiertem Wasser so lange abgewaschen, bis die abfiltrierende Flüssigkeit eine neutrale Reaktion gibt. Man sammelt den auf dem Filter befindlichen Rückstand in Schalen und trocknet im Vakuum. Die getrocknete Masse wird pulverisiert und stellt eine hellbraune Substanz dar, die sich lange Zeit aufbewahren läßt. Diese Substanz ist nach Lustig als ein Nukleoproteid zu betrachten; durch die Behandlung der Kulturen mit schwacher Kalilauge werden die immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern in gelöster Form extrahiert. Als Vorteil ihres Impfstoffes betrachten Lustig & Galeotti, daß die Dosis genau bemessen werden und das Präparat trocken gehalten werden kann, so daß es bakteriellen Verunreinigungen wenig ausgesetzt ist. Bei Gebrauch wird die betreffende Quantität in 1-proz. Natr.-carbon.-Lösung aufgelöst. Die normale Dosis für einen Erwachsenen beträgt 2—3 mg der Substanz, in Wasser verdünnt.

Nach Tavel, Krumbein & Glücksmann beträgt die normale Impfdosis 0,0133 g Trockensubstanz; der im Berner Impfinstitut in trockenem Zustand hergestellte Impfstoff wird in Mengen von 0,04 g aufgelöst, in 21 ccm Natr.-carbon.-Lösung für 3 Impfungen oder als 2 g trockenes Pulver nebst 1 Liter steriler Natr.-carbon.-Lösung für 143 Impfungen abgegeben, wobei man die Auflösung selbst besorgen muß.

Eine Kombination der Haffkineschen und Lustigschen Methode hat Glücksmann versucht, indem er nach dem Haffkineschen Verfahren gewonnene Bouillonkulturen zur Herstellung des Impfstoffes benutzte.

Der Impfschutz bei Verwendung abgetöteter Kulturen, Filtrate usw.

(Tierversuche I.)

Wie bei jeder aktiven Immunisierung tritt der Impfschutz erst eine gewisse Zeit nach der Impfung ein. Bei den Versuchen der Deutschen Kommission an Affen war am dritten Tage noch keine Spur von Immunität vorhanden, am fünften Tag dagegen ein geringer Grad, am siebenten Tag war sie voll entwickelt. Ueber die Dauer der durch einmalige Injektion abgetöteter Kulturen entstandenen Immunität ist noch nichts Genaues bekannt, doch darf man sicher ähnlich wie bei Typhus mit einer mehrmonatlichen Dauer rechnen. Kolle beobachtete bei der Hälfte der durch eine einmalige Einspritzung immunisierten Ratten nach 5 Monaten noch eine deutliche Immunität gegen die Pestinfektion, sogar bei intraperitonealer Infektion. Bei der Mehrzahl der Tiere war eine deutliche lebensverlängernde Wirkung zu bemerken, der Tod folgte zum Teil nach 4—6 Wochen an Pestmarasmus. Wyssokowitz & Zabolotny konnten durch Impfung mit auf 60° erhitzten Kulturen bei Affen einen Schutz erzielen, der 7 Tage nach der Impfung eintrat und nach 21 Tagen noch nachweisbar war.

Wie die Tierversuche der Deutschen Kommission zeigen, bedarf es zu einem wirksamen Schutz recht beträchtlicher Mengen abgetöteter Kultur. Bei braunen Affen (Makaken) war eine ganze Kultur erforderlich, bei einer halben war der Erfolg schon unsicher. Bei den hochempfänglichen grauen Affen (Semnopithecus entellus) genügte selbst eine volle Agarkultur nicht. Bei Ratten war eine Kultur gleichfalls unwirksam, erst bei Vorbehandlung mit 2 Kulturen trat bei der Mehrzahl der Tiere Immunität ein, aber nur gegen eine nachfolgende subkutane Infektion, gegen eine Infektion per os waren diese Mengen unwirksam. Bei Einverleibung dieser Dosis gehen aber bis zu 50 Proz. der Ratten an Giftwirkung ein. Mehr als zwei abgetötete Kulturen vertrugen die Ratten nicht, man konnte daher die Wirkung noch größerer Mengen von Impfstoff nicht feststellen. Tavel, Krumbein & Glücksmann erreichten mit beträchtlichen Kulturmengen bei Ratten totale, allerdings zeitlich begrenzte Immunität, dagegen nicht bei Meerschweinchen, wo nur ein chronischer Verlauf bzw. Verzögerung des tödlichen Ausganges erreicht wurde. Diese Versuche an so empfänglichen Tieren sind deshalb von Bedeutung, da sie einen Rückschluß auf den gleichfalls gegen Pest wenig resistenten Menschen zulassen. Wie wir gesehen haben, ist für die praktische Schutzimpfung die Injektion einer Agarkultur die Grenze, über die man wegen der Reaktionserscheinungen nicht hinausgehen sollte. Es ist aber nicht unmöglich, daß diese Menge keine völlig hinreichende Schutzwirkung gegen eine Infektion bietet. Allerdings ist, wie die Deutsche Kommission hervorhebt, bei der natürlichen Infektion des Menschen von der Haut aus die Zahl der eindringenden Pestkeime viel geringer als bei den Tierversuchen, so daß unter Umständen schon geringe Immunitätsgrade hinreichen, um die Pestbacillen zu vernichten. Weit ungünstiger sind die Verhältnisse aber in den Fällen, wo die Infektion von Atmungsorganen aus erfolgt.

Nach den Versuchen von Lustig & Galeotti hatte ihr Impfstoff bei Tieren deutliche immunisierende Wirkung (siehe passive Immunität). Die Deutsche Kommission hatte dagegen schlechtere

Resultate als bei Verwendung von abgetöteten Kulturen. Tavel, Krumbein & Glücksmann fanden keinen Unterschied in der Wirkung dieser Impfstoffe.

Galeotti & Malenchini haben später an 10 grauen Affen mit dem Lustig & Galeottischen Impfstoff Immunisierungsversuche angestellt, bei denen sehr gute Resultate erzielt wurden. Die Immunisierungsdosis war verschieden und betrug:

1 Injektion von 1,88 cg aktiver Substanz (2 Affen),
je 2 Injektionen von im ganzen 1,41 cg aktiver Substanz (2 Affen),
je 3 Injektionen von im ganzen 1,41 bzw. (1 Affe), 1,47 (1), 1,705 (2) oder 1,75 cg (2) aktiver Substanz.

Nur die beiden ersten Affen, die eine zu hohe Dosis Impfstoff erhalten hatten, erkrankten, einer starb. Die anderen zeigten nur leichtere lokale Reaktionen. Die Infektion, welche (6mal subkutan, 3mal intraperitoneal) mit dem Multiplum einer Dosis virulenter Kultur, die 3 Kontrollaffen sicher tötete, nach 16 (in 3 Fällen), 18 (2), 22 (3) und 24 (in 1 Fall) Tagen erfolgte, vertrugen alle 9 Affen gut.

Neuerdings berichtet auch die Indische Kommission (Ref. Centralbl., Bd. 48), daß es ihr gelungen ist, durch geeignete Behandlung aus den Zellleibern der Pestbacillen einen Impfstoff darzustellen, der durch eine einzige kleine Gabe eine hohe Immunität (87 Proz. Schutz) setzen soll.

Jatta & Maggiora haben den Gosioschen Impfstoff im Tierversuch (Meerschweinchen und Ratten) geprüft und wirksam befunden.

Vergleichende Prüfungen der verschiedenen Immunisierungsverfahren.

(Tierversuche II.)

Nach den Untersuchungen der Deutschen Kommission hat die mittelst abgetöteter Kulturen erzielte Immunität keinen so hohen Grad wie diejenige, welche durch Injektion mit lebenden Kulturen erworben wird. In letzterem Falle ertrugen die immunisierten Tiere intraperitoneale Infektion, ohne zu erkranken, die mit toten Kulturen immunisierten Tiere erlagen dieser Infektion. Erst durch das Ueberstehen einer nachträglichen Infektion von der Haut aus wurden auch die mit toten Kulturen behandelten Tiere so weit immunisiert, daß sie die intraperitoneale Infektion vertrugen.

Kolle & Otto machten eingehende vergleichende Tierversuche über die Wirkung ihrer abgeschwächten Kulturen (Vaccins), sowie der Impfstoffe von Haffkine, der Deutschen Kommission und von Lustig. Die Versuche wurden an Ratten und Meerschweinchen ausgeführt. In allen Fällen zeigte sich die Immunisierung mit abgeschwächten lebenden Kulturen der mit abgetöteten weit überlegen.

Bei Ratten betrugen die Impfverluste mit dem Vaccin 2,3 Proz. bei den anderen Impfstoffen schwankten sie zwischen 38,5 und 12 Proz., und zwar gingen ein

bei dem Impfstoff der Deutschen Kommission (Agarimpfstoff)	33,3 Proz.
bei Haffkines Impfstoff	38,5 „
bei Lustigs Impfstoff	12,0 „

Die Immunisierungseffekt waren bei dem Vaccin 45 Proz., bei Agarimpfstoff 21,9 Proz., bei Haffkine 22,2 Proz. und bei Lustig 16,6 Proz.

Wurde das Haffkinesche Verfahren mit der Immunisierung mit Vaccin verbunden, so waren die Immunisierungseffekte 50 Proz. Werden bei der Immunisierung mit Vaccin verschiedene nur zur Orientierung vorgenommene oder mit gleichzeitiger Seruminfektion ausgeführte Versuche abgezogen, so betrug die Zahl der im ganzen am Leben erhaltenen Tiere nach subkutaner bzw. intraperitonealer Injektion 72 Proz. Die Versuche an Meerschweinchen ergaben die oben (S. 237) erwähnten günstigen Resultate: 63,6 Proz. gegenüber 10 Proz. bei der Verwendung des Haffkineschen Impfstoffes. Eine Immunisierung mit Lustigs Impfstoff wurde nach den ungünstigen Resultaten an Ratten nicht versucht. Eine Kombination von Immunisierung mit Haffkineschem Impfstoff und später folgender abgeschwächter Kultur ergab bei diesen Tieren nicht so günstige Resultate wie die Immunisierung mit den abgeschwächten Kulturen allein. Es gingen bei der Immunisierung zwar nur 3 von 20 geimpften Meerschweinchen ein, bei der Prüfung auf Immunität starben aber von den 17 am Leben gebliebenen Tieren 10, so daß im ganzen nur 35 Proz. der Impflinge der Infektion mit einer virulenten Kultur widerstanden, die für Kontrolltiere absolut tödlich war.

Nach diesen Versuchen ist die Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen derjenigen mittels abgetöteter virulenter Kulturen weit überlegen. In gleichem Sinne fielen von Kolle & Otto später wiederholte Versuche aus: von den nach Haffkine oder mit abgetöteten Agarkulturen geimpften Meerschweinchen kamen nur 14,3 Proz., von den mit lebenden abgeschwächten Kulturen 70 Proz. mit dem Leben davon, bei Verwendung der Kultur Ma V sogar 83,3 Proz. Ueber die Dauer des Impfschutzes lassen die Beobachtungen von Kolle & Otto noch kein Urteil zu, doch sprechen Beobachtungen dafür, daß es bei der Pest nicht gelingt, weder mit abgetöteten Kulturen noch mit einmaliger Injektion von abgeschwächten Kulturen eine komplette Immunität für lange Zeiträume bei Tieren zu erzeugen.

Jatta & Maggiora stellten ebenfalls vergleichende Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Arten von Pestimpfstoffen an Meerschweinchen und Ratten an: mit dem von Haffkine, dem der Deutschen Kommission, einem in Italien hergestellten Impfstoff und dem von Lustig & Galeotti. Bei allen Arten war eine deutliche schützende Wirkung nachzuweisen, die sich entweder durch Erhaltung des Lebens der Tiere oder durch Verzögerung des Todes äußerte. Bei den Ratten war die immunisierende Wirkung deutlicher als bei den Meerschweinchen. Die Wirkung entsprach stets der Menge des angewendeten Infektionsmaterials; sobald dieses weit über die geringste tödliche Dosis hinausging, war keine Wirkung mehr vorhanden. Der Impfschutz stand auch im Verhältnis zu der eingeimpften Menge; die mit doppelter Menge geimpften Tiere waren besser geschützt. Die Impfung blieb wirkungslos, wenn die Tiere gleichzeitig oder bis zum 3. Tage nach der Impfung infiziert wurden.

Auch Strong hat vergleichende Pestimmunisierungsversuche an niederen Affen angestellt, und zwar mit abgetöteten Bouillon- und Agarkulturen, Kulturfiltraten, künstlichen und natürlichen Pestaggressinen sowie mit lebenden abgeschwächten Kulturen. Die besten Resultate erzielte er wie Kolle & Otto mit abgeschwächten lebenden Bakterien. Am nächsten kamen ihnen die Erfolge mit natürlichen Aggressinen.

Bei dieser Gelegenheit müssen die Versuche Fornarios, vom Darmtraktus aus zu immunisieren, erwähnt werden. Versuche mit bei 60° C abgetöteten Kulturen hatten negativen Erfolg. Fornario versuchte daher mit weniger stark erhitzten oder nach der Methode von Besredka abgeschwächten Kulturen zum Ziele zu gelangen. Am günstigsten erwies sich eine 24-stündige, 90 Minuten bei 53° im Wasserbade gehaltene Kultur. Mit dieser gelang es Meerschweinchen

vom Magen und vom Rectum aus zu immunisieren. Die Immunität trat am sichersten ein, wenn man nach mehreren rektalen Gaben abgeschwächter Kultur eine solche virulenter Bacillen folgen ließ. Schon nach einmaliger Gabe fand Fornario im Serum der geimpften Tiere komplementablenkende Antikörper. Bei Prüfung des opsonischen Index zeigte sich nach der ersten Impfung eine starke negative Phase, die sich nach jeder weiteren Impfung in immer geringerem Grade wiederholte. Bei den immunisierten Tieren zeigte sich nach der folgenden subkutanen Impfung eine starke entzündliche Reaktion des Darmtraktus, die bei den Kontrolltieren stets fehlte. Die in den Darmkanal eingeführten Pestbacillen wurden darin nur bei den Tieren abgetötet, die den Gipfel der Immunität erreicht hatten, bis dahin erhielten sie sich in den Dejektionen lebensfähig und virulent.

Kister & Schumacher, sowie Monti konnten experimentell zeigen, daß bei Ratten die Fütterung mit pestbacillenhaltigem Material eine Art Vaccination erzeugte.

5. Immunisierung mit sonstigen Impfstoffen.

1. Impfstoff nach Terni-Bandi.

Um die vereinte Wirkung der im empfänglichen Organismus gezüchteten Pestbacillen und der Reaktionsprodukte dieses Organismus gegen die eindringenden Mikroorganismen zu erhalten, verfahren Terni & Bandi in folgender Weise: Meerschweinchen oder Kaninchen erhalten eine kleine Menge in Bouillon aufgeschwemmter Pestbacillen intraperitoneal injiziert; die Tiere gehen nach 36—48 Stunden zugrunde. Gleich nach dem Tode der Tiere oder noch besser nachdem man sie, um jede Einwanderung von Darmbakterien in den Peritonealraum zu verhüten, in der Agone getötet hat, wird das peritoneale Exsudat gesammelt und, wenn es zu dick ist, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Das massenhaft Pestbacillen enthaltende Exsudat wird dann 12 Stunden lang im Brutschrank bei 37° gehalten, um eine größere Entwicklung von Keimen zu erhalten, und hierauf 2 Tage nacheinander je für 2 Stunden einer Temperatur von 50—52° ausgesetzt. Dadurch erhält man eine sichere Sterilisation des Impfmaterials und verhindert eine Koagulation des darin enthaltenen Serumalbumins. Endlich wird noch eine wäßrige Lösung von Karbolsäure 0,5 Proz., Natriumkarbonat 0,25 Proz. und Kochsalz 0,75 Proz. hinzugefügt, um eine Verunreinigung der Lymphe zu verhindern und ihre Resorption zu erleichtern. Die Normaldosis für den Menschen beträgt $1^1/_2$—$2^1/_2$ ccm. (Die Herstellung dieses Impfstoffes im großen dürfte auf beträchtliche Schwierigkeiten stoßen.)

Nach Terni & Bandi schützt dieser Impfstoff in Mengen von 0,1—0,2 ccm Meerschweinchen und Ratten vor einer sicher tödlichen Dosis Pestkultur, und zwar soll die Immunität bereits am 4.—5. Tage ausgesprochen sein. Die Dauer der Schutzkraft soll sich auf mehr als 2 Monate erstrecken, während der Haffkinesche Impfstoff bei ihren Versuchen nicht so lange wirksam war. Ueberhaupt zeigte sich der Impfstoff bei Tierversuchen angeblich dem Haffkineschen überlegen. Nachprüfungen von anderer Seite sind bis jetzt nicht bekannt geworden.

2. Impfstoff nach Hueppe & Kikuchi.

Hueppe & Kikuchi hatten bei der aktiven Immunisierung von Tieren mit den von Bail beschriebenen Aggressinen günstige Erfolge. Das aggressinhaltige Exsudat wird von Meerschweinchen gewonnen, denen Pestbacillen intraperitoneal eingespritzt wurden. Die wiederholte subkutane Einspritzung dieses Exsudates (das vorher zu sterilisieren ist) schützte Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen

vor der tödlichen Infektion mit Pestbacillen. (Das Verfahren erinnert an das eben erwähnte von Terni & Bandi schon im Jahre 1900 empfohlene, und Bandi macht auch gegenüber den Bailschen Aggressinen und den damit von Hueppe & Kikuchi angestellten Immunisierungsversuchen Prioritätsansprüche geltend.)

6. Immunisierungsversuche gegen Pest mit pestähnlichen Bakterien.

Versuche, inwieweit lebende pestähnliche Bakterien imstande sind, bei Tieren eine aktive Immunität gegen kleine Dosen von virulenten Pestbakterien zu verleihen, sind zuerst von Konstansoff unternommen worden. Allerdings besitzen diese Versuche nicht viel Beweiskraft, da sie an Mäusen angestellt wurden, einer Tierart, die für die Infektion mit Pest und vielen pestähnlichen Bakterien sehr unregelmäßig empfindlich ist.

Kolle & Otto prüften gleichfalls, ob durch Vorbehandlung mit pestähnlichen Bakterien eine aktive Immunisierung gegen Pest möglich sei. Sie verwandten bei diesen Versuchen Meerschweinchen und Ratten, sowie eine Reihe Bakterien aus der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie (Hühnercholera, Kaninchenseptikämie u. a.). Der Erfolg war nur sehr gering. Selbst nach Vorbehandlung mit großen Dosen lebender pestähnlicher Bakterien, wobei schwere und allgemeine Erkrankung der Immunisierungstiere eintrat, blieben nur wenige Meerschweinchen bei einer nachfolgenden Infektion mit Pestbacillen am Leben, und diese zeigten ziemlich erhebliche Erkrankungen (Bubonen und Infiltrate). Im ganzen überstanden von den Ratten 6,6 Proz., von den Meerschweinchen 9 Proz. die Pestinfektion. Andererseits waren pestimmune Tiere auch nur ausnahmsweise gegen die Infektion mit pestähnlichen Bakterien geschützt. Diese im geringen Grade vorhandene „Gruppenwirkung“ ist nach Kolle wohl durch eine Verbindung der Resistenzwirkung mit der Wirkung gemeinsamer Rezeptorenapparate beider Bakterienarten zu erklären. Auch Zlatogoroff gelang eine Immunisierung mit pestähnlichen Bakterien gegen Pest nicht. Dagegen gibt MacConkey an, daß er durch Vorbehandlung mit Vollbakterien und Filtraten des Bacillus pseudotuberc. rod. eine, in einigen Fällen noch 6 Monate bestehende Immunität gegen Pestbacillen erreicht habe.

II. Anwendung und Erfolge der aktiven Schutzimpfung beim Menschen.

Für die praktische Anwendung eines Impfstoffes beim Menschen kommen folgende Gesichtspunkte in Betracht: er muß absolut unschädlich sein, darf nicht zu starke Reaktionserscheinungen hervorrufen und muß sicher wirksam sein. Die erste Bedingung wird erfüllt durch eine genaue Kontrolle mittels Kultur und Tierversuches vor der Abgabe. Eine Reaktion tritt bei jedem der oben angeführten Impfstoffe auf, und zwar, wie es scheint, bei dem Haffkineschen Impfstoff (Normaldosis 3—4 ccm) stärker als bei dem der Deutschen Kommission (1 Agarkultur). Bei dem Impfstoff von Lustig & Galeotti (Einzeldosis 3 mg) sollen die Beschwerden verhältnismäßig gering sein, doch gibt Dessy an, daß die Reaktion stärker war als bei der Haffkineschen Lymphe. Bei der Methode von Shiga ist

die lokale und allgemeine Reaktion infolge des Zusatzes von Immunserum angeblich ganz leicht. Der Impfstoff Terni-Bandi soll in Mengen von 1—$1^1/_2$ ccm ohne erhebliche Reizerscheinungen vertragen werden; daß beim Menschen diese Menge zum Impfschutz im allgemeinen genügt, schließen Terni-Bandi daraus, daß eine zweite Impfung von keinerlei Reaktion gefolgt ist.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der aktiven Schutzimpfung sind wir im wesentlichen auf die Statistik angewiesen. Der Haffkine-sche Impfstoff wurde in Indien im großen Maßstabe angewendet. In den Jahren von 1896/97 bis 1909 wurden in Indien 8069980 Dosen abgegeben. Die früher von Haffkine u. a. veröffentlichten Resultate lauten durchweg günstig, doch sind diese Statistiken, wie namentlich Bitter und die seinerzeit nach Indien entsandte englische Pestkommission gezeigt haben, keineswegs einwandfrei. Namentlich wird den betreffenden Zusammenstellungen zum Vorwurf gemacht, daß beim Vergleich der Erkrankungsziffer zwischen Geimpften und Ungeimpften die sonstigen Lebensverhältnisse nicht genügend berücksichtigt sind. Immerhin lassen diese wie alle neueren Berichte eine günstige Einwirkung der Impfung erkennen.

Die nachfolgenden Tabellen sind größtenteils dem zusammenfassenden Bericht von Bannermann, sowie dem Report of the Indian Plague Commission entnommen. Die Angaben können nicht vollständig sein, weil sie zum Teil nicht in der Literatur, sondern in Regierungsschreiben usw. enthalten sind, die schwer zugänglich sind. Zunächst seien hier einige ältere Zusammenstellungen angeführt, die den Wert der Schutzimpfung erkennen lassen.

In dem Byculla-Gefängnis zu Bombay waren vom 23. bis 29. Januar 1897 9 Fälle von Pest vorgekommen, von denen 5 tödlich endeten, am 30. Januar morgens kamen 6 neue Fälle, davon 3 tödliche, vor. Am Abend desselben Tages wurden von Haffkine bei 154 Gefangenen, die sich dazu freiwillig meldeten, Impfungen mit 3 ccm vorgenommen, während 183 ungeimpft blieben. Die Geimpften blieben unter den Nichtgeimpften und lebten unter denselben äußeren Bedingungen wie diese. Der weitere Verlauf der Epidemie ist aus Tabelle I ersichtlich.

Tabelle I.

	Nichtgeimpfte		Geimpfte	
	Zahl der Fälle	Tödliche Fälle	Zahl der Fälle	Tödliche Fälle
Bis zum 30. Januar 1897	15	8		
Impfung am 30. Januar 1897				
Am 31. „ „	2	1	1	0
„ 1. Februar „	1	1	0	0
„ 2. „ „	1	1	0	0
„ 3. „ „	0	0	0	0
„ 4. „ „	1	1	0	0
„ 5. „ „	2	1	0	0
„ 6. „ „	5	1	1	0
„ 7. „ „	0	0	0	0
Vom 31. Jan. bis 7. Febr.	12	6	2	0

Von den 183 Nichtgeimpften erkrankten also 12 und starben 6, von den 154 unter denselben Verhältnissen lebenden Geimpften erkrankten 2, davon einer am Tage nach der Impfung, so daß also nur die am 6. Februar erfolgte Pesterkrankung als ein Mißerfolg der Schutzimpfung zu betrachten ist.

In der portugiesischen Kolonie Damaun (nördlich von Bombay) wurden bei dem Ausbruch der Pest im Frühjahr 1897 Impfungen im Großen ausge-

führt, und zwar in 3 Serien. Das Resultat dieser Impfungen ist aus Tabelle II ersichtlich.

Tabelle II.

Pestimpfungen in Damaun 1897.

	Geimpft				Ungeimpft		
	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in Proz.	Zahl	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in Proz.
1. Impfung vom 23.—26. März 1897. Resultate vom 26. März bis 23. April 1897	1017	23	6	0,58	7213	716	9,9
2. Impfung vom 17. April bis 2. Mai 1897. Resultate vom 2.—19. Mai 1897	1639	64	27	1,06	5869	674	11,5
3. Impfung vom 21.—23. Mai 1897. Resultate vom 23. bis Ende Mai 1897.	2164	7	3	0,14	4643	93	2,0

Interessant ist der Verlauf der Pest in 62 Familien, von denen jede sowohl geimpfte wie ungeimpfte Mitglieder besaß. (Tabelle III.)

Tabelle III.

	Zahl	Erkrankungen		Todesfälle		
		Zahl	in Proz.	Zahl	in Proz.	Sterblichkeitsprozente der an Pest Erkrankten
Nichtgeimpfte	123	55	44,7	38	30,9	69
Geimpfte	255	50	19,6	20	7,8	40

Der Unterschied der Zahl der Todesfälle in diesen Familien bei den Geimpften und Nichtgeimpften beträgt 23,1 Proz.

Von den in Nieder-Damaun lebenden 306 Parsis waren 277 geimpft und 29 nichtgeimpft. Von den 277 Geimpften erkrankten 8 und starb einer (0,36 Proz.), von den 29 Nichtgeimpften erkrankten 4 und starben 4 (13,8 Proz.). Dabei lebten Geimpfte und Nichtgeimpfte genau unter denselben Bedingungen.

In Lanowli, wo die Pest im Mai 1897 ausgebrochen war, wurde Ende Juli mit den Impfungen begonnen. Die tägliche Zahl der Geimpften und Ungeimpften wurde sorgfältig notiert, ebenso die einzelnen Pest- und Todesfälle. Die Zahl der Geimpften nahm täglich zu.

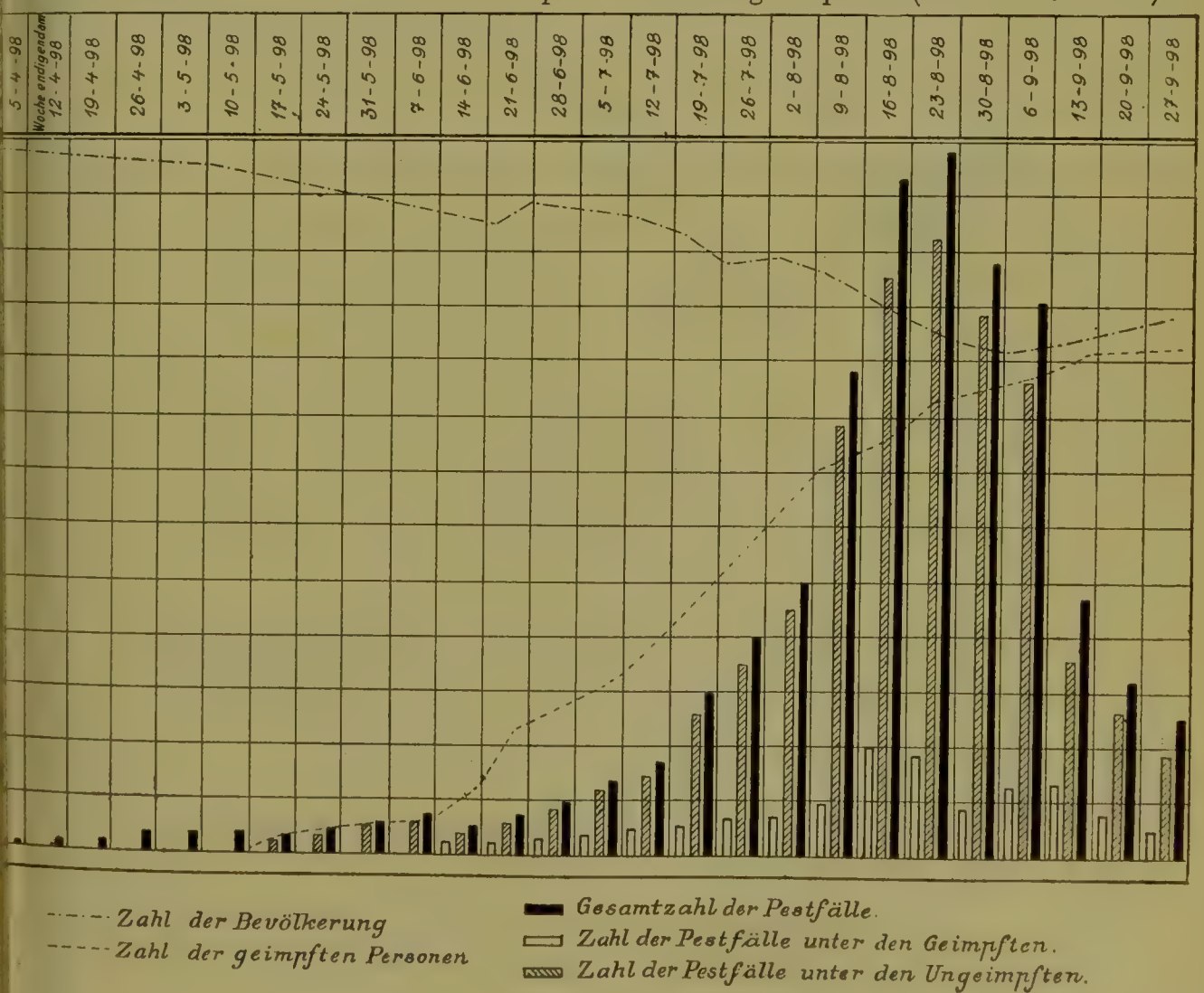
Von den (durchschnittlich berechneten) 377 Ungeimpften erkrankten 78 und starben 57, von den 323 Geimpften dagegen erkrankten nur 14 und starben 7; der Unterschied in der Zahl der Todesfälle beträgt also 85,7 Proz.

In Hubli, wo die Pest 1898 ausbrach, wurden Impfungen im Großen ausgeführt; am 11. Mai wurde damit begonnen und bis 27. September waren von den etwa 48000 Einwohnern 38712 geimpft, Ende September waren nur noch 603 Einwohner nicht geimpft. Vom 11. Mai bis Ende September kamen 2761 Todesfälle an Pest vor, davon 2482 bei den Nichtgeimpften und 349 bei den Geimpften. Trotzdem die Zahl der Ungeimpften vom August ab nur noch gering ist, ist die absolute Zahl der Todesfälle unter diesen doch 7—8mal größer als bei den Geimpften. Der Verlauf in den einzelnen Wochen ist aus der Tabelle IV und der folgenden graphischen Darstellung (dem Bericht von Leumann über die Schutzimpfungen in Hubli entnommen) ersichtlich.

Tabelle IV. Pestimpfungen in Hubli.

	Zahl der Bevölkerung nach dem wöchentlich. Census	Zahl der Nichtgeimpften	Zahl der Geimpften	Pesttodesfälle unter den Nichtgeimpften	Pesttodesfälle unter den Geimpften
11. Mai bis 14. Juni 1898	Zwischen 50 000 u. 47 427	44 573	2 854	47	1
15. Juni „ 21. „ „	47 082	41 494	5 588	22	3
22. „ „ 28. „ „	47 485	39 042	8 443	29	1
29. „ „ 5. Juli „	46 537	36 020	10 517	55	6
6. Juli „ 12. „ „	46 518	33 255	13 263	34	6
13. „ „ 19. „ „	45 240	29 716	15 524	82	7
20. „ „ 26. „ „	43 809	24 112	19 697	100	15
27. „ „ 2. Aug. „	43 707	21 031	22 676	140	16
3. Aug. „ 9. „ „	42 768	15 584	27 184	272	19
10. „ „ 16. „ „	40 441	10 685	29 756	386	61
17. „ „ 23. „ „	39 400	6 367	33 033	371	41
24. „ „ 30. „ „	38 210	4 094	34 116	328	28
31. „ „ 6. Sept. „	38 382	2 731	35 469	227	34
7. Sept. „ 13. „ „	38 408	1 116	37 292	138	46
14. „ „ 20. „ „	39 142	937	38 205	106	35
21. „ „ 27. „ „	39 315	603	38 712	58	20

7. Die Pest in Hubli unter den Geimpften und Ungeimpften (nach LEUMANN).



Von den (durchschnittlich berechneten) 24631 Geimpften starben 338 (1,3 Proz.), von den 17786 Nichtgeimpften 2348 (13,2 Proz.), also zugunsten der Geimpften eine Sterblichkeitsverminderung von 89,6 Proz. Mit jeder Woche nahm die Zahl der Nichtgeimpften ab und doch ist die absolute Zahl der Todesfälle beträchtlich höher als bei den Geimpften.

Im Belgaum-Kantonnement wurde die Bevölkerungszahl und Zahl der Pestfälle wöchentlich festgestellt. Die durchschnittliche Zahl jeder Woche betrug für die

Geimpften 4842 mit 78 Fällen und 10 Todesfällen (0,83 Proz. Sterblichkeit)
Ungeimpften 4558 „ 506 „ „ 345 „ (7,59 „ „)

Bei der 49. Batterie Artillerie in Belgaum kamen unter 334 Leuten vom 31. Mai bis 7. Juli 1899 23 Fälle mit 17 Todesfällen vor. Am 5. Juni begann die Impfung und unter den 311 Geimpften trat kein Pestfall mehr auf.

Einen Vergleich der Mortalität zwischen den Geimpften und Nichtgeimpften gibt folgende aus 7 Pestspitälern stammende Tabelle (Report of the Indian Plague Commission).

Tabelle VI.

Todesfälle bei Geimpften und Nichtgeimpften in 7 Pestspitälern.

Krankheiten in	Ein- und zweimal geimpfte Patienten			Nichtgeimpfte Patienten			Verhältnis der Sterblichkeit unter den Nichtgeimpften zu der unter den Geimpften
	Zugegangen	Gestorben	Mortalität der Zugegangenen in Proz.	Zugegangen	Gestorben	Mortalität der Zugegangenen in Proz.	
Dharware	104	30	29,0	653	404	62	2,1 : 1
Gadag	107	56	57,2	184	130	70	2,3 : 1
Bangalore Stadt	57	31	54,4	2074	1391	67	1,2 : 1
Bangalore Nordspital	87	24	27,6	853	572	67	2,8 : 1
Bangalore Südspital	41	12	29,3	727	450	62	2,1 : 1
Bangalore (Militärspital)	121	80	66,0	69	59	78	1,2 : 1
Mysore Stadt	26	9	34,0	180	92	51	1,5 : 1
Summa	543	242	44,56	4740	3098	65,36	

Demnach starben von 543 aufgenommenen Patienten, die geimpft waren, 242 = 44,56 Proz., von 4740 nichtgeimpften 3098 = 65,36 Proz., also eine Mortalitätsrate zugunsten der Geimpften von 20,8 Proz. Der tödliche Ausgang bei den nach der Impfung Erkrankten ist also seltener, auch soll nach der Beobachtung der indischen Aerzte der ganze Krankheitsverlauf ein leichterer sein. Durch die Impfung würde also die Mortalität der Erkrankten herabgesetzt.

Die Frage, ob eine wiederholte Impfung einen gesteigerten Schutz gewährt, wurde, wahrscheinlich infolge der Anwendung verschieden starker Impfflüssigkeiten, ganz verschieden beantwortet. Während manche Beobachter einen gesteigerten Schutz bei den mehrmals Geimpften gegenüber den nur einmal Geimpften im Verhältnis 1 : 9 berichteten, fanden andere eher eine Verminderung.

In Dharwar brach die Pest im August 1898 aus. Von 21038 Einwohnern waren 3535 einmal, 2428 zweimal geimpft.

Von 3535 1mal Geimpften erkrankten 20 und starben 6
„ 2428 2mal „ „ 8 „ „ 1
„ 4200 Ungeimpften „ 100 „ „ 71

In Gadag dauerte die Pest vom 18. November 1898 bis Ende Februar 1899.

Unter 1 365 1mal Geimpft. kamen 32 Erkrankungen u. 14 Todesf. (43,7 Proz.) vor
„ 11 639 2mal „ „ 161 „ „ 69 „ (42,8 „) „
„ 4 163 Ungeimpften „ 278 „ „ 126 „ (77,7 „) „

mithin ein Rückgang der Sterblichkeit um 77,7 Proz., bzw. 87,6 Proz.

Weitere Resultate geben die folgenden Tabellen:

Tabelle VII.

Vergleich der Wirksamkeit der ein- und zweimaligen Impfung.

Ort der Epidemie	Zahl der Geimpften		Prozentsatz der Erkrankungen bei den		Prozentsatz der Todesfälle bei den		Prozentsatz der Sterblichkeit der Erkrankten bei den		Verhältnis der Erkrankungen unter den 1mal Geimpften zu den unter derselben Zahl von 2mal Geimpften	Verhältnis der Todesfälle unter den 1mal Geimpften zu den unter derselben Zahl von 2mal Geimpften
	1mal Geimpften	2mal Geimpften	1mal Geimpften	2mal Geimpften	1mal Geimpften	2mal Geimpften	1mal Geimpften	2mal Geimpften		
Daman	254	128	31,5	8,6	13,4	1,5	42,5	18,2	2,3 : 1	3,6 : 1
Gadag	2528	6 868	1,3	1,5	0,5	0,7	42,5	44,2	0,9 : 1	0,9 : 1
Dharwar	3270	3 463	1,7	0,6	0,6	0,2	33,3	28,6	1,2 : 1	2,8 : 1
Hubli	9514	13 453	—	—	0,5	0,5	—	—	—	—
			Zahl der Zugänge		Zahl der Todesfälle					
Khoja Pesthospital	—		35	27	17	7	48,7	26,0		
Gadag Pesthospital	—		32	75	15	41	47,0	59,7		
Dharwar Pesthospital	—	—	157	50	53	26	34,0	52,0	—	—

Relativ genaue Zahlen ergeben Statistiken bei Truppenteilen, Bahnbeamten usw., so z. B. die des Personals der Southern Mahratta Railway (Juni 1908) und der dortigen Spinnerei (vgl. Tab. VIII).

Tabelle VIII.

Schutzwirkung bei ein- und zweimaliger Impfung.

	Zweimal geimpfte				Einmal geimpfte				Nicht geimpfte			
	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in Proz.	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in Proz.	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in Proz.
Arbeiter der Southern-Mahratta-Spinnerei	1040	nicht bekannt	22	2,11	58	nicht bekannt	8	13,79	77	nicht bekannt	20	26,66
Bahnpersonal d. Southern-Mahratta-Bahn (Hubli)	990	6 (0,6 %)	1	0,1	270	5 (1,8 %)	1	0,1	760	35 (4,6 %)	21	2,7

Bei den Arbeitern der Spinnerei betrug also die Verminderung der Sterblichkeit zugunsten der Geimpften 89,7 Proz., bei dem Bahnpersonal 94,1 Proz.

Im allgemeinen ist also der Schutz bei den mehrmals Geimpften oft ein etwas größerer als bei den nur einmal Geimpften, aber keineswegs konstant.

Von erheblichem Einfluß auf die Schutzwirkung ist dagegen die Stärke und die Menge des auf einmal verimpften Impfstoffes, wie aus nachstehender Uebersicht (Tabelle IX) hervorgeht.

Tabelle IX.

Vergleich der Wirkung des stärkeren und schwächeren Impfstoffes.

	Zahl der einmal geimpften Personen	Zahl der Erkankungen		Zahl der Todesfälle		Von den Erkrankten starben Proz.
		absolut	Proz.	absolut	Proz.	
Starker Impfstoff	1017	49	4,8	15	1,5	30,6
" "	87	23	26,6	4	4,6	17,4
Schwächerer " Impfstoff	628	41	6,5	20	3,2	48,8
" "	167	57	34,0	30	18,0	31,6
Impfung mit voller Dosis	1924	70	3,6	22	1,1	31,4
" " " "	199	60	30,0	21	10,6	35,0
" " reduzierter Dosis	270	21	7,8	4	5,2	66,7
" " " "	55	20	36,5	13	22,3	65,0

Der Unterschied bei der Verwendung verschieden starker Impfstoffe und verschieden großer Mengen Flüssigkeit ist sehr deutlich.

Von Wichtigkeit ist die Frage, wie bald nach der Impfung die Schutzwirkung eintritt und wie lange diese vorhält. Die Indische Pestkommission mußte sich mit dem Nachweis begnügen, wie bald nach der Impfung und wie lange nachher sich mit dem Nachweis ein günstiger Einfluß überhaupt bemerkbar macht. Dieser Einfluß ist aus folgenden 3 Tabellen (X, XI und XII) ersichtlich.

Tabelle X.

Beginn und Dauer der Schutzwirkung der Pestimpfung.

Zahl der Erkrankungen unter den einmal Geimpften.

Am Tage der Impfung		Am 1. Tage nach der Impfung		Am 2. Tage nach der Impfung		Am 3. Tage nach der Impfung		Am 4. Tage nach der Impfung		Am 5. Tage nach der Impfung		Nach dem 5. Tage nach der Impfung	
Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle
11	7	9	4	8	3	7	5	8	0	6	0	93	30

Wie aus Tabelle X ersichtlich, war bei 142 einmal geimpften Kranken die Krankheit aufgetreten:

am Tage der Impfung 11mal mit 63,6 Proz. — am 1. 9 mit 44,4 Proz. — am 2. 8 mit 37,5 Proz. — am 3. 7 mit 71,4 Proz. Mortalität

am 4. 8 mit 0 — am 5. Tage 6 mit 0 — nach 5 Tagen nach der Impfung 93mal mit 32,3 Proz. Mortalität

Nach Tabelle XI trat die Krankheit auf bei 354 Personen, die einmal geimpft waren,

innerhalb der ersten 3 Tage bei 55 mit 62 Proz. — später als 3 Tage nach der Impfung bei 299 mit 43,3 Proz. Mortalität

Tabelle XI.

Ort	Erkrankungen bei den einmal geimpften Personen am Tage der Impfung und den folgenden 3 Tagen			Erkrankungen bei den geimpften Personen später als 3 Tage nach der Impfung		
	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in Proz.	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in Proz.
Dharwar	35	19	34,0	107	30	28,0
Karachi	6	6	100	41	19	48,5
Daman	7	5	71,5	84	31	37,0
Baroda	4	1	25,0	9	3	33,3
Belgaum	3	3	100	58	30	52,0
Summa	55	34	62,0	299	113	43,3

Zufolge Tabelle XII trat die Krankheit auf bei 265 Personen, die trotz einmaliger Impfung erkrankten

innerhalb der 1. Woche bei 72 Pers. mit 47 Proz. — später als innerhalb der 1. Woche nach der Impfung bei 193 Personen mit 41 Proz. Mortalität

Tabelle XII.

Ort	Erkrankungen am Tage der Impfung oder später, bis zum 7. Tage nachher			Erkrankungen später als 7 Tage nach der Impfung		
	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit Proz.	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit Proz.
Undhera	2	1	50,0	6	3	50,0
Karachi	11	8	77,7	38	18	47,4
Bulsar	13	5	38,5	71	26	36,0
Billimora und Koili	6	4	66,6	33	21	63,0
Dharwar	50	16	33,0	45	11	24,5
Summa	72	34	47	193	79	41,0

Diese Angaben gewähren nur einen allgemeinen Anhalt für den günstigen Einfluß der Impfung, lassen aber einen zahlenmäßigen Ausdruck für den Eintritt, die Höhe und die Dauer des Schutzes nicht erkennen.

Calmette & Salimbeni sprachen auf Grund von Tierversuchen die Befürchtung aus, daß die Impfung bei bereits mit Pest infizierten oder sogar erkrankten Personen schädlich wirken könne. Auf Grund der Erfahrungen in Indien zeigte aber Bannermann, daß dies unrichtig ist. In Dharwar erkrankten während der auf die Impfung folgenden 10 Tage (Inkubationszeit der Pest) 74 von den Geimpften; es ist also anzunehmen, daß viele schon den Keim der Pest in sich trugen, als sie geimpft wurden. Von diesen 74 genasen 47 und starben 27 = 36,5 Proz., während die Sterblichkeit bei den Nichtgeimpften 80,8 Proz. betrug. Aus einer Reihe von Beobachtungen stellt Bannermann untenstehende Tabelle XIII zusammen.

Nach Bannermann müßte, wenn die Ansicht von Calmette & Salimbeni richtig wäre, die Zahl der Todesfälle bei den im Inkubationsstadium der Pest Geimpften eine weit höhere sein, sie ist aber niedriger als bei den Nichtgeimpften. Die Impfung während der Inkubationszeit wäre also nicht schädlich, sondern würde im Gegenteil die Aussicht auf Heilung bessern. Doch geht aus der Statistik

Tabelle XIII.

Pesterkrankungen unter den während der Inkubationszeit Geimpften.

	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in Proz.
Fälle, bei denen die Pest bereits ausgebrochen war zur Zeit der Impfung oder an demselben Tage noch ausbrach	43	21	48,8
Fälle, bei denen die Pest ausbrach am 1. Tage nach der Impfung	40	23	57,5
„ 2. „ „ „ „	40	22	55,0
„ 3. „ „ „ „	38	21	55,3
„ 4. „ „ „ „	27	10	37,0
„ 5. „ „ „ „	37	18	48,6
„ 6. „ „ „ „	26	10	38,5
„ 7. „ „ „ „	29	14	48,3
„ 8. „ „ „ „	24	9	37,5
„ 9. „ „ „ „	24	15	62,5
„ 10. „ „ „ „	30	9	30,0
nach dem 10. „ „ „ „	596	230	40,6
Gesamtsumme der Pestfälle unter den Geimpften	924	402	43,5
Gesamtsumme der Pestfälle unter den Nichtgeimpften	5079	3726	73,7

hervor, daß die Zahl der Todesfälle bei den 1—3 Tage vor dem Ausbruch der Krankheitserscheinungen Geimpften eine höhere ist.

Nach diesen Statistiken ist also dem Haffkineschen Verfahren zweifellos eine deutliche Schutzwirkung zuzuerkennen, aber der Schutz ist kein absoluter, da auch nach der Impfung noch genug Pestfälle mit tödlichem Ausgange vorkommen, auch hält der Impfschutz verhältnismäßig kurze Zeit, höchstens 6 Monate an. Wie Bitter in seiner kritischen Besprechung der Haffkineschen Resultate hervorhebt, sind wir von einer idealen Schutzwirkung, wie sie z. B. bei der Pockenimpfung erreicht wird, noch weit entfernt, wenn 4—20 Proz. der Geimpften erkranken und 2—8 Proz. sterben. Auch Kolle & Otto sind auf Grund der früher erwähnten Tierversuche der Ansicht, daß man keine zu hohen Erwartungen an die Immunisierungskraft und den Wert der bisher empfohlenen Schutzimpfungsverfahren stellen solle. Jedenfalls wäre es unrichtig und aussichtslos, die Pest ausschließlich, wie es Haffkine vorgeschlagen hatte, durch Schutzimpfungen ausrotten zu wollen. Wir können die aktive Schutzimpfung nur als ein wertvolles Unterstützungsmittel betrachten, die aber die anderen Bekämpfungsmaßnahmen nicht entbehrlich macht. Selbst wenn es gelingt, die Impfung noch wesentlich wirksamer zu gestalten, würde sie nicht die hygienischen Maßnahmen ersetzen können. Bitter hat auf die technische Schwierigkeit einer Massenimpfung hingewiesen; um die Einwohner einer Stadt wie Bombay durchzuimpfen, würden 50 Aerzte 80 Tage zu tun haben und gegen 3000 Liter abgetöteter Kulturen gebrauchen. Es wäre ein großer Fehler, wenn man, wie es in Indien unter dem Einfluß von Haffkine eine Zeitlang der Fall war, auf die Anwendung sanitätspolizeilicher Maßnahmen verzichten und sich auf die Schutzimpfung beschränken würde. Dagegen

eignet sich die Impfung besonders zum Schutz von kleineren Bevölkerungsgruppen, an Bord von Schiffen, in Kasernen, eventuell auch bei Bewohnern von Pesthäusern, dann zur Immunisierung von besonders exponierten Personen, Aerzten, Krankenwärtern, Laboratoriumsdienern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion von Pesthäusern zu tun haben. Hier kann die Impfung von größtem Nutzen werden; zu einer obligatorischen Anwendung (etwa analog der Schutzpockenimpfung) scheint sie bisher noch wenig geeignet.

Auch die Indische Pestkommission, welche äußerst genau die Haffkineschen Resultate nachprüfte, kommt zu dem Resultat, daß die Erfolge keineswegs so vollkommen günstige sind wie sie von Haffkine u. a. dargestellt wurden. Insbesondere weist die Kommission auf die Unsicherheit der statistischen Angaben hin, die durch die Verhältnisse bedingt sind. So konnte die zum Vergleich herangezogene Zahl der Nichtgeimpften oft nur geschätzt werden, ferner wurden zahlreiche Erkrankungsfälle verheimlicht und die Geimpften konnten nicht dauernd unter Kontrolle gestellt werden. Auch bemängelt die Indische Kommission, daß für die verwendete Impfflüssigkeit kein irgendwie zuverlässiger Schutzwertmesser (Standard) vorhanden war. Infolge der ungleichen Schutzkraft des verwendeten Impfstoffes tritt der Impfschutz nach verschieden langer Zeit ein, wodurch ein Vergleich sehr erschwert wird. Die meisten Statistiken gewähren nur einen allgemeinen Anhalt für den günstigen Einfluß der Impfung, lassen aber einen zahlenmäßigen Ausdruck für den Eintritt, die Höhe und die Dauer des Schutzes nicht erkennen. Im Jahre 1903 beabsichtigte die indische Regierung einen größeren Versuch zu unternehmen, indem die Bevölkerung einer Provinz (etwa 6 Millionen Menschen) mit Haffkineschem Impfstoff immunisiert werden sollte. Der Versuch wurde aber aufgegeben, weil sich bei der Impfung von einigen hundert Menschen 18 Todesfälle an Tetanus ereigneten.

Die Indische Kommission kommt auf Grund ihrer eingehenden Forschungen zu folgendem zusammenfassenden Ergebnis über die Haffkinesche Impfung:

1) Die Impfung vermindert zwar merklich das Auftreten von Pestfällen bei der geimpften Bevölkerung, aber der Schutz gegen Erkrankungen ist kein absoluter. Einerseits sind Personen erkrankt, die innerhalb der zwei Jahre vor dem Anfall 4mal geimpft waren, andererseits erkrankten bis zu 8 Proz. einer geimpften Bevölkerung (Bulsar) an Pest. Verschiedene Verhältnisse haben es unmöglich gemacht, für den Schutz, den die Impfung gegen einen Pestanfall gewährt, einen zahlenmäßigen Ausdruck zu finden.

2) Die Impfung vermindert die Mortalitätsrate unter der geimpften Bevölkerung, und zwar nicht nur, weil die Krankheitsfrequenz verringert wird, sondern auch weil die Heftigkeit der Fälle durch die Impfung geringer wird. Doch kann für den Betrag, um den die Mortalitätsrate verringert wird, eine bestimmte Zahl nicht angegeben werden.

3) Der Schutz, den die Impfung innerhalb der ersten Tage nach der Impfung gewährt, scheint nicht groß zu sein.

4) Dagegen hält dieser Schutz sicher eine erhebliche Zahl von Wochen, vielleicht sogar eine Anzahl von Monaten an.

5) Die verschiedene Stärke des Impfstoffes hat offenbar einen großen Einfluß auf die Erfolge der Schutzimpfung. Wahrscheinlich gibt eine bestimmte Menge Schutzflüssigkeit den höchsten Grad von Schutzwirkung; ist es möglich, diese Menge mit einem Male einzuimpfen und erweist sich der dadurch gewonnene Schutz dauernd, so kann von der Wiederimpfung mit Vorteil Abstand genommen werden. Die besten Impfresultate werden aber erst erzielt werden, wenn eine genaue Methode der Wertbemessung (Standardisation) der Schutzflüssigkeit ausgearbeitet ist.

Auch bei den zahlreichen in den späteren Jahren in Indien ausgeführten Impfungen mit dem Haffkineschen Impfstoff ist nach den weiteren Berichten der Impfärzte der Erfolg recht günstig gewesen. Von dem Pestlaboratorium in Bombay wurden in den letzten

Jahren folgende Impfdosen ausgegeben: 1904/05 129507, 1905/06 316639, 1907/08 620923, 1908/09 593164. Schon diese Zunahme der Impfungen spricht dafür, daß sie erfolgreich gewesen sein müssen. Das gleiche geht im übrigen auch aus den Statistiken der letzten Jahre hervor, von denen einige hier angeführt seien:

Nach dem Bericht von Dalal kamen während der Epidemie (1905/06) in Nagpur auf 1477 Geimpfte 25 Erkrankungen und Todesfälle (= 1,7 Proz. bzw. 0,5 Proz.), während auf 124673 Ungeimpfte 5237 Erkrankungen und 5075 Todesfälle (= 4,3 Proz. bzw. 4 Proz.) entfielen.

Nach Glen Liston (Berichtsjahr 1907/08) verhielt sich Morbidität und Mortalität in 3 verschiedenen Bezirken unter den Geimpften und Ungeimpften, wie folgt:

	Geimpfte	Nichtgeimpfte
Im Dorf Cholada	602, davon erkrankt 3,3 Proz.	796, erkrankt 12,3 Proz.
	Mortalität 25 „	Mortalität 50 „
Im Dorf Saroda	176, davon erkrankt 1,7 „	194, erkrankt 11,3 „
	Mortalität 33,3 „	Mortalität 59,9 „
In einem 3. Bezirk	178, davon erkrankt 7,8 „	260, erkrankt 33,7 „
	Mortalität 21,4 „	Mortalität 45,4 „

Unter den 111 geimpften Angestellten des Bombayer Laboratoriums, die täglich mit Rattenuntersuchung und -Vernichtung zu tun hatten, sind nur selten Pestansteckungen beobachtet. (Im Jahre 1909 z. B. nur eine Erkrankung, die sehr leicht verlief.) — Neuerdings berichteten auch Primet, Poumagrac & Devy über gute Erfolge mit dem Haffkineschen Impfstoff in Indochina. Bei der letzten Lungenpestepidemie in Nordchina erwies sich der Impfstoff dagegen, wie Martini u. a. berichten, unwirksam.

Während so über die Wirksamkeit des Haffkineschen Impfstoffes dank der umfangreichen Arbeiten in Indien ein gewisses abschließendes Urteil möglich ist, kann ein solches über die übrigen Methoden in dem Grade noch nicht gefällt werden. Schutzimpfungen mit dem Impfstoff der Deutschen Kommission sind bis jetzt noch nicht in genügendem Umfange ausgeführt worden. Nur in Sansibar wurden mit diesem Impfstoff bei dem Pestausbruch 1906 mehr als 25000 Menschen geimpft. Dessy impfte bei der Pestepidemie in S. Nicola (La Plata) 600 Personen mit dem Lustigschen und 200 mit dem Haffkineschen Impfstoff, und zwar durchweg Arbeiter oder Beamte des Zollhauses und des Hafens, wo die Pest einen besonders schweren Charakter angenommen hatte. Keiner der Geimpften erkrankte. Nach Dessy ist der Lustigsche Impfstoff dem von Haffkine vorzuziehen, weil die Schutzwirkung größer ist, und weil er in trockenem Zustand aufbewahrt und ganz genau dosiert werden kann. Der Impfstoff von Shiga wurde bei der Epidemie in Kobe und Osaka 1899 bei 47 Personen verwendet; keine erkrankte an Pest.

Auch die von japanischer Seite auf Formosa ausgeführten Pestschutzimpfungen ergaben gute Resultate. Diese Impfungen wurden von Shiga, Shibayama, Hoda und Yokote mit einem von Kitasato hergestellten Impfstoff angestellt. Die Impfung sollte an jeder Person zweimal mit einer dem Alter und die Körperbeschaffenheit angepaßten Menge ausgeführt werden; die zweite Impfung folgte 5—10 Tage nach der ersten. Als Wirkung wurde beobachtet: Müdigkeit,

Kopfschmerz, Fieber, lokale Schmerzen, selten Drüsenschwellungen. 3 Proz. der Geimpften zeigten keine Reaktion. Von den Geimpften erkrankten weniger als $^1/_{36}$ der Ungeimpften; die Sterbefälle haben sich um 30 Proz. vermindert. Nach einer weiteren Statistik Tsukiyamas starben auf Formosa von 41 Geimpften 22 (=53,7 Proz.), während von 1151 Nichtgeimpften 1286 (= 83,7 Proz.) erlagen.

Nach Takaki hatten die von Tsukiyama 1901 in Tainan an rund 25000 Personen vorgenommenen Schutzimpfungen (nach Haffkine oder nach Pfeiffer-Kolle) folgendes Ergebnis:

	Geimpft	Nicht geimpft
Beobachtet	24 993	92 966
Erkrankt	41	1 869
Gestorben	22	1 541
Von 1000 Beobachteten erkrankten	1,64	20,10
Von 100 Erkrankten starben	53,66	82,45

Der Impfstoff von Terni-Bandi wurde bei der Epidemie in Brasilien angewandt; nach den Mitteilungen von Havelburg wurden 1889—1901 in Rio mehrere hundert Personen geimpft, von denen keine später von Pest befallen wurde; nur eine Person erkrankte an demselben Tage, an dem sie geimpft worden war, der Verlauf war aber ein leichter. Doch läßt sich aus diesen Zahlen kein Schluß auf die Wirksamkeit der Impfung ziehen, da von den 750000 Einwohnern auf Rio überhaupt nur 589 erkrankten.

Nachdem Kolle & Otto festgestellt hatten, daß die aktive Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen viel bessere Resultate gibt als die mit abgetöteten, ging Strong zu Versuchen an Menschen über, und zwar wurde hierzu die Kultur Ma V von Kolle & Otto benützt, deren völlige Unschädlichkeit zuerst im Tierversuch an Meerschweinchen und Affen nachgeprüft war.

Obwohl den Tieren eine ganze Agarkultur eingespritzt wurde, ging keines an den Folgen der Impfung zugrunde. Die ersten Versuche am Menschen wurden in Manila bei mehreren zum Tode verurteilten Verbrechern gemacht; es wurde mit $^1/_{100}$ Oese begonnen, die gar keine Erscheinungen machte; dann wurde die Dosis jedesmal bei einer neuen Versuchsperson gesteigert, bis eine ganze Agarkultur erreicht war. Im ganzen wurden 42 Personen mit diesen großen Dosen lebender Pestkultur geimpft, ohne daß irgendwelche Schädigung dabei beobachtet wurde. Die Reaktionen waren verhältnismäßig gering und nicht stärker als bei Einverleibung abgetöteter Kultur; die Temperatur stieg nach der Injektion langsam auf 38—39°, selten auf 40°; am folgenden Tag ging das Fieber wieder zurück und am dritten Tage war die Temperatur wieder normal. In der Gegend der Impfstelle trat am Tage nach der Impfung eine schmerzhafte Schwellung und Infiltration ein, die aber nach zwei bis drei Tagen wieder völlig zurückging; niemals trat Abszeßbildung auf. Das Serum von 29 genau geprüften Versuchspersonen zeigte spezifische Agglutinationswirkung auf frische virulente Pestbacillen und ausgesprochene Schutzwirkung im Tierversuch. Wie aus Versuchen an Affen hervorging, lassen sich die eingespritzten lebenden avirulenten Pestbacillen nur nach 6—8 Stunden nach der Injektion in subkutanen Gewebe nachweisen, von dieser Zeit ab beginnen sie zu verschwinden und die 24 Stunden nach der Injektion aus dem Gewebe angelegte Kultur blieb steril. Die Versuche mit diesen lebenden, abgeschwächten Pestbacillen, einem echten „Pestvaccin", berechtigen also wohl zur Einführung dieser Impfung in endemischen Pestherden. Mit Recht warnen aber Kolle & Strong davor, beliebige abgeschwächte Kulturen für die Impfung beim Menschen zu verwenden, die nicht nach allen Richtungen auf ihre Unschädlichkeit und immunisatorische Kraft geprüft sind. Als Indikator kann das Meerschweinchen benutzt werden; Stämme,

welche Meerschweinchen in der Dosis von zwei Agarkulturen nicht mehr zu töten vermögen, dürfen als hinreichend abgeschwächt zur Verwendung auch beim Menschen zugelassen werden.

Strong hat im ganzen bisher mit der abgeschwächten Kultur Pest Ma V 900 Menschen auf Manila ohne Schaden geimpft.

Ist somit die Unschädlichkeit gerade dieses Vaccins mit Sicherheit erwiesen, so läßt sich leider ein endgültiges Urteil über den mit dieser Schutzimpfung erzielten praktischen Impfschutz noch nicht abgeben, da zur Zeit der Schutzimpfung in Manila keine Pestepidemie herrschte. Strong, der, wie bereits gesagt, Agglutinine und spezifisch antiinfektiöse Antikörper bei den Geimpften nachweisen konnte, hat weiter auch im Serum dieser mit abgeschwächten Kulturen immunisierten Menschen sowohl durch die Komplementablenkungsmethode als auch bisweilen durch die Opsoninbestimmung spezifische Antikörper nachweisen können.

B. Passive Immunität und Serumtherapie.

Yersin, Calmette & Borrel haben zuerst gezeigt, daß das Serum von Tieren (Kaninchen), die mit abgetöteten Kulturen immunisiert sind, die Eigenschaft erhält, andere Tiere gegen eine Infektion zu schützen und unter Umständen sogar die schon vorhandene Infektion zur Heilung zu bringen. Nachdem als erster Yersin Versuche einer Serumgewinnung an Pferden angestellt hat, werden jetzt an verschiedenen Orten Pestsera im großen gewonnen. In den Handel gebracht wird das Serum speziell von dem Institut Pasteur in Paris und dem Berner Seruminstitut. Aber auch in anderen Ländern (Deutschland: Institut für Infektionskrankheiten in Berlin, Rußland: Antipest-Laboratorium im Fort Alexander I. in St. Petersburg, Brasilien: Institut Oswald Cruz in Manguhinhos und Institut Blutantan in Saõ Paulo, ferner in Japan, Indien usw.) stellt man Pestsera her, die im allgemeinen alle nach einem, dem Pariser ähnlichen Verfahren gewonnen werden. Abweichend ist die Herstellung des Lustigschen Serums und die Verfahren, nach denen Markl, Kikuchi, Terni-Bandi u. a. Sera zu erhalten versucht haben.

I. Herstellung der Pestsera.

1. Pariser Serum.

Die Herstellung des Pestserums im allgemeinen ist schwierig und nicht ungefährlich; im Institut Pasteur werden hierzu ausschließlich Pferde benutzt. Die Tiere erhalten zuerst durch Erhitzen auf 70° abgetötete, dann lebende hochvirulente Pestbacillen und endlich Toxine, d. h. Filtrate von älteren Bouillonkulturen intravenös injiziert. Nach jeder Einspritzung tritt eine ziemlich heftige Reaktion mit hohem Fieber (40—41,5° C) ein und man muß mit der neuen Einspritzung warten, bis die Tiere sich von der vorhergehenden wieder vollständig erholt haben; mit der Zeit werden die Reaktionen immer leichter und kürzer. Nach der letzten Injektion läßt man die Pferde mindestens eine Woche ruhen. Die Dauer der Behandlung, bis ein wirksames Serum geliefert wird, erstreckt sich über viele Monate und beträgt oft 1—$1^1/_2$ Jahre.

2. Berner Serum.

Das im Berner Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten (früher unter der Leitung von Tavel) hergestellte Serum wird in ähnlicher Weise wie das Pariser Serum gewonnen. Nach Kolle erfolgt jetzt die Immunisierung der Pferde in folgender Weise: Die Kulturen, durch 1-stündige Erwärmung auf 70° C abgetötet, werden intravenös injiziert. Man beginnt mit kleinen Dosen abgetöteter Agarkulturen (zunächst $^1/_4$ Kultur) und steigt in 8-tägigen Zwischenräumen nach und nach bis zur Dosis von 10—12 Agarkulturen. Dann wird mit der Injektion lebender, vollvirulenter Kulturen begonnen. Auch dieses Material wird intravenös in Zwischenräumen von 8 Tagen injiziert. In ähnlicher Weise wurde auch Pestserum im Berliner Institut für Infektionskrankheiten hergestellt. Während hier überall auf die Verwendung lebender Kulturen Wert gelegt ist, gibt Hata an, daß nach seinen Erfahrungen in Japan die Benutzung lebender Kulturen nicht zweckmäßig sei, da das Serum nicht wirksamer und seine Herstellung nur gefährlicher sei.

Bei der Immunisierung ist nach den von Kolle geschilderten Erfahrungen folgendes zu beachten: Auswahl geeigneter Pferde (im Alter von 4—7 Jahren stehende, völlig gesunde, dunkelfarbige, gutes klares Serum liefernde und absolut ruhige Tiere sind am besten); Verwendung gut virulenter Stämme; Züchtung der Kulturen bei 30° 48 Stunden. Prüfung des Injektionsmaterials vor der Einspritzung (auf Reinheit bzw. Sterilität), Erwärmung auf Körpertemperatur, besonders bei Verwendung großer Dosen. Vorsichtige Dosierung; Einhaltung genügender Zwischenräume zwischen den einzelnen Injektionen, deren Dauer sich nach der Reaktion der letzten Einspritzung zu richten hat; Wahl solcher Apparate, die eine absolut sichere Injektion gestatten. Bei der Injektion der Tiere selbst ist zu beachten, daß bei kleineren die Pferde in eine Box (Notstand) gestellt werden, während bei größeren Dosen die Aufhängung in einer Schwebevorrichtung zu empfehlen ist. Bereitstellung von kaltem Wasser und Schwämmen, um bei Kollapszuständen sofort eine Kaltwasserbehandlung einleiten zu können, ist erforderlich. Am Morgen der Blutentnahme werden die Tiere durch Hungernlassen vorbereitet. Rasieren und Desinfizieren der Haut über der zur Blutentnahme bestimmten Jugularis. Auffangen des Blutes in bereitgestellte, große, sterilisierte Glastöpfe mit keimsicherem Verschluß. Aufstellen der Blutgefäße in Räumen, die auf 20° erwärmt sind. Nach 14 Stunden Abheben des Serums; Zusatz von 0,5 Proz. Phenol; Klärung im Kühlraum. Nach Vollendung des Klärungsprozesses Umfüllen in Literflaschen und Einfüllen in die 10 bzw. 20 ccm haltenden Glaszylinder, in denen das Serum nach Abschmelzen der Endkapillare zur Versendung gelangt.

Die Vornahme der Injektion von lebenden Pestkulturen hat in einem Isolierstall zu erfolgen, dessen Bauart folgende Punkte zu berücksichtigen hat: Die äußere Konstruktion muß das Einwandern von Ratten und anderen Tieren ausschließen. Im Stalle selbst sind anzubringen:

a) dunkle, nur künstlich von innen zu beleuchtende Eintrittsräume, die das Eindringen von Fliegen und Bremsen in den eigentlichen Stall verhindern; Verschluß durch Doppeltüren, die sich nicht zu gleicher Zeit öffnen lassen; in diesen Räumen Umkleidegelegenheiten und Desinfektionseinrichtungen für das Personal;

b) fliegensichere Fenstervergitterungen und Ventilationsöffnungen;
c) geschlossene Einzelstallungen für injizierte Pferde;
d) Schwebevorrichtungen;
e) Operationshalle mit Notstand und Operationstisch.

Ferner ist für baldigste Desinfektion des Mistes und Urins innerhalb des Stalles zu sorgen. Als Streu für derartige Ställe ist nach den Untersuchungen von Chouroupoff Torf (mit 1—2-proz. Schwefelsäurezusatz) sehr geeignet. Futtervorräte sollen möglichst nicht im Stalle, sondern in einem ratten- und mäusesicheren Dachstock untergebracht werden.

3. Serum nach Lustig.

Bei der Herstellung dieses Serums werden Pferde mit dem von Lustig aus Pestbacillen gewonnenen Nukleoprotein behandelt; die hierzu benutzten Pestkulturen stammen nach Polverini immer direkt vom Menschen. Für die Einspritzungen werden Verdünnungen der wirksamen Substanz mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 0,1 zu 100 gemacht. Die auf einmal injizierte Menge schwankt zwischen 400 und 1500 g, demnach die Menge der einverleibten aktiven Substanz zwischen 0,4 und 1,5 g (Schottelius). In Zwischenräumen von 14—21 Tagen, je nach der Reaktion der Pferde, werden 5—6 subkutane oder intravenöse Einspritzungen gemacht. Die Tiere bekommen nach jeder Injektion Fieber, ausgebreitete Oedeme, wenn zu viel oder zu konzentriert injiziert wurde, auch Nekrosen. Nach der Immunisierung wird zuerst 1 Liter und dann nach 3 Tagen 6—9 Liter Blut entzogen. Das daraus gewonnene Serum soll hauptsächlich antitoxisch wirken. Das Serum wird steril in Fläschchen von 20 g ohne Zusatz einer desinfizierenden oder konservierenden Flüssigkeit eingefüllt.

Lustig & Malenchini (zit. nach Wassermann & Leuchs), welche ein Pferd mit dem Lustig-Galeottischen Impfstoff immunisierten, berichten darüber folgendes: Nach den ersten 4 Einspritzungen, bei denen das Tier in Summa 57 cg aktiver Substanz erhalten hatte, war das Serum noch unwirksam. Es erhielt darauf noch 2 Injektionen mit 40 cg Impfstoff, worauf ein „ausgezeichnetes" Schutz- und Heilserum gewonnen wurde.

4. Antitoxisches Serum nach Markl.

Zur Gewinnung eines antitoxischen Serums wurde von Markl die Vorbehandlung der Tiere (Pferde und Ziegen) mit den in Bouillon gebildeten löslichen Giften des Pestbacillus ausgeführt. Durch vorsichtige Einverleibung steigender Mengen dieser Toxine trat Giftfestigkeit ein. Das Blutserum solcher Tiere wirkte antitoxisch und hatte sogar eine immunisierende Wirkung gegenüber der Infektion mit Bacillen, doch war dieselbe viel geringer als jene, die Wassermann bei antitoxischem Pyocyaneusserum beobachtet hatte. Der beste Zeitpunkt für die Entnahme des Blutes der immunisierten Tiere war bei Ziegen die 3.—4. Woche nach der letzten Toxineinspritzung. Dem vor der 3. Woche gewonnenen Serum haftete eine toxische Substanz an, welche die antitoxische Wirkung des Serums, falls es in größeren Mengen angewendet wird, ganz verdecken kann. Ein bei einem Pferde gewonnenes Serum paralysierte in Mengen von 0,1 ccm die dreifache tödliche Dosis Toxins bei Mäusen.

Weiterhin versuchte Markl die kombinierte, antitoxisch-bakterizide Immunisierung durch Vorbehandlung zuerst mit Toxinen und dann mit bei 65° C abgetöteten Agarkulturen in steigenden Mengen. Die Einverleibung der Toxine wurde von den Tieren besser ertragen, als die der abgetöteten Agarkulturen. Das Serum dieser Tiere hatte antitoxische und antiinfektiöse Wirkung, während das Serum von Tieren, die nur abgetötete Kulturen injiziert erhalten hatten, nur antiinfektiös war. Das Pariser Serum hatte keine antitoxische Wirkung, Zusatz des von Markl hergestellten antitoxischen Serums zum Pariser Serum erhöhte die immunisierende Wirkung des letzteren. Die günstigste Zeit zur Blutentnahme der kombiniert immunisierten Ziegen war die 3.—4. Woche nach der letzten Toxininjektion und die 1. und 2. Woche nach der letzten Kultureinspritzung, da die immunisierende Kraft des Serums ziemlich rasch nach der Injektion abnimmt. Durch die Erhitzung der Pestfiltrate auf 70° C geht ihre Giftigkeit für Mäuse verloren, während sie für Ratten, Kaninchen oder Meerschweinchen erhalten bleibt. Durch Behandlung von Tieren mit solchen erhitzten Filtraten konnte gleichfalls ein antitoxisches Serum gewonnen werden, das auch für Mäuse gegenüber giftigen Filtraten wirksam war. Diesem so gewonnenen Serum haftete keine toxische Nebenwirkung an, gleichgültig ob es früher oder später nach der letzten Injektion gewonnen wurde.

5. Brasilianisches Serum.

Das brasilianische Serum wird in dem Institut „Oswaldo Cruz“ in Manginhos und dem staatlichen Serumtherapeutischen Institut Butantan in Saõ Paulo hergestellt. Die Immunisierung der Tiere in letzterem zerfällt in 3 Phasen, und zwar werden injiziert:

1) abgetötete Bacillen in steigenden Dosen bei 65° C,
2) lebende Kulturen in steigender Dosis und Virulenz und
3) abwechselnd intravenös lebende Pestkulturen und subkutan Filtrate von Bouillonkulturen.

Camargo Penteado stellt sich zu Immunisierungszwecken ein Pesttoxin in folgender Weise her: Ein Fernbachsches Gefäß wird mit $1^1/_2$ Liter Fleischbouillon unter Zusatz von 1 Proz. Glyzerin gefüllt, mit frisch virulenten Pestbacillen beschickt und 1 Monat lang im Brutschrank gelassen. Dann wird $^1/_4$ Proz. Karbolsäure zugesetzt und die Flüssigkeit mittelst Berzeliuspapier filtriert. Von diesem Pesttoxin wurde auf gewöhnliche Weise immunisierten Mauleseln in steigenden Dosen bis 500 ccm injiziert.

6. Serum nach Kikuchi.

Kikuchi immunisierte ein Kaninchen innerhalb mehrerer Monate mit 4,7 ccm Pestaggressin (s. S. 247) und gewann so ein Serum, das Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten in der Dosis von 0,5—1,0 ccm Serum entweder vollständige oder erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen die sonst tödliche Pestinfektion verlieh. Praktische Bedeutung hat dieses Serum nicht erlangt, ebensowenig wie die Präparate Mallannahs, über die weiter unten berichtet ist.

7. Serum nach Terni-Bandi.

Da die ungenügende Wirkung des Pestserums neben dem Mangel antibakterieller Eigenschaften dadurch bedingt scheint, daß es keine oder nur geringe antitoxische Eigenschaften hat, während bei dem klinischen Bild der Pest die Intoxikation, wahrscheinlich durch Endotoxine hervorgerufen, die Hauptrolle spielt und da nach Terni dieses Pesttoxin von den Bacillen im Lymphsystem, besonders in den Drüsen gebildet wird, so immunisiert er die Tiere statt mit künstlicher Kultur mit Peritonealexsudat pestinfizierter Meerschweinchen oder Saft von Bubonen. Dabei benützt er als Serumspender nicht die diesen Stoffen gegenüber wenig widerstandsfähigen Pferde, sondern Maultiere und Ochsen. Das so gewonnene „polyvalente“ Serum hat angeblich antibakterielle und antitoxische Eigenschaften, die sich besonders äußern sollen gegen die in den primären Bubonen vorhandenen Pesttoxine.

II. Wertbestimmung des Serums.

Die Herstellung eines gleichmäßigen hochwirksamen Serums ist von größter Wichtigkeit.

Der Wirkungswert des Serums wird im Institute Pasteur an Mäusen bestimmt. Man prüft einmal die Schutzwirkung, indem den Tieren abgestufte Mengen von Serum subkutan oder intraperitoneal eingespritzt und sie 24 Stunden später an der Schwanzwurzel mittelst einer in eine verdünnte Pestkultur getauchten scharfen Hohlnadel durch Stich infiziert; die niedrigste Serumdosis stellt den Titer dar. Die kurative Wirkung bestimmt man in der Weise, daß die Mäuse in derselben Weise mit Pest infiziert werden und 16 Stunden darauf Serum in absteigenden Mengen subkutan eingespritzt erhalten. Schon die Deutsche Kommission fand bei der Nachprüfung diese Methode unzuverlässig, eine irgendwie genaue Titrierung des Serums erwies sich als nicht möglich. Ebenso ungünstig lauten die Urteile einer Reihe anderer deutscher Forscher (R. Koch, v. Behring, R. Pfeiffer, Kolle & Martini). Die Mäuse gehen fast sämtlich an Pest ein, allerdings bei höheren Serumdosen manch-

mal sehr spät, oft noch nach 2—3 Wochen. Einzelne Pestkeime halten sich im Körper der Tiere trotz Injektion des Serums längere Zeit lebend und es kommt dann durch diese zur tödlichen Infektion, wenn die durch das Serum verliehene Immunität im Abklingen ist.

Besser eignen sich zur Wertbestimmung des Serums nach den Versuchen der Deutschen Kommission Affen. Braune Affen (Makaken) wurden durch Vorbehandlung mit mindestens 3 ccm des Pariser Serums gegen eine einfache tödliche Dosis geschützt; 1 ccm genügt dagegen nicht mehr. Der Serumschutz hielt allerdings nur kurze Zeit an. Bei den viel empfänglicheren grauen Affen (Semnopithecus) waren selbst 10 ccm ohne jede immunisierende Wirkung.

Weitere Erfahrungen, die besonders auf den Versuchen Kolles und seiner Mitarbeiter fußen, haben dann ergeben, daß die beste Wertbemessungsmethode die Prüfung des Schutzwertes an Ratten ist. Das Serum wird intraperitoneal injiziert, die Infektion erfolgt gleichzeitig durch Stich mit infizierter Hohlnadel in die Schwanzwurzel. Zu empfehlen sind große Versuchsreihen und Ansetzen je zweier Tiere für jede Serumdosis.

Neben der eigentlichen Wertbemessung ist eine Prüfung des Serums auf seine Unschädlichkeit erforderlich. Diese hat festzustellen, daß das Serum von bakteriellen Verunreinigungen (auch von Pestkeimen) und von Toxinen (speziell Tetanustoxinen) frei ist. Zum Nachweise, daß keine Toxine vorhanden sind, injiziert man größere Serummengen (10 ccm) Meerschweinchen. Zur Sterilitätsprüfung ist neben Kulturversuchen auch die Impfung von Tieren erforderlich. Im Institut Pasteur wird von dem von den Pferden gewonnenen Serum eine kleine Menge Mäusen injiziert, um sich zu vergewissern, daß keine lebenden Pestbacillen darin enthalten sind.

Wie Carougeau feststellte, finden sich die eingespritzten lebenden Bacillen wenige Minuten nach der Injektion noch zahlreich im Blute; die Zahl nimmt aber ziemlich rasch ab, 10 Stunden, in einem Fall 20 und 40 Stunden nach der Einspritzung großer Dosen Kultur waren noch vollvirulente Bacillen im Blute nachweisbar; nach 48 Stunden waren aber stets alle Bacillen aus dem Blute verschwunden. Das 14 Tage nach einer Bacilleneinspritzung den Tieren entnommene Serum ist daher sicher nicht imstande, Pestbacillen zu übertragen, auch in großen Dosen nicht. Chouroupoff hat ebenfalls Versuche über die Dauer des Verbleibens der Pestbacillen im Blut injizierter Pferde angestellt und dabei folgendes gefunden:

1) Nach der Injektion lebender Bacillen ließen sich solche bei den Pferden 10 Stunden lang nachweisen, wenn man große Blutmengen verimpfte, z. B. 20 ccm Blut auf 200—400 ccm Bouillon;

2) Der Pestbacillus verlor während des Aufenthalts in dem Tierkörper seine Virulenz nicht.

Chouroupoff schließt daraus, daß die Pferde 24 Stunden lang nach der Injektion hinsichtlich der Möglichkeit einer Keimverbreitung als gefährlich anzusehen sind.

III. Wirkung des Pestserums im Tierversuch.

Zur Prüfung der spezifischen Wirkung des Pariser Pestserums wurden ausgedehnte Tierversuche (über 500), namentlich an Ratten und Meerschweinchen, von Kolle & Martini angestellt. Um möglichst verschiedene Pestformen zu erzeugen und so die beim Menschen vorhandenen Krankheitsbilder nach Möglichkeit nachzuahmen, erfolgte die Infektion auf die verschiedensten Arten: subkutan, intraperitoneal, conjunctival, kutan (Auftragung auf die rasierte Bauch-

haut bei Meerschweinchen). Es wurden sowohl hochvirulente, wie weniger virulente Stämme zur Infektion benutzt, um etwaige Unterschiede in der Wirksamkeit des Serums bei Verwendung von Kulturen verschiedenen Virulenzgrades aufzufinden. Das Serum wurde vor der Infektion, gleichzeitig mit und in verschiedenen Zeiträumen nach der Infektion einverleibt, teils subkutan, teils, um eine rasche Resorption herbeizuführen, intraperitoneal. Zur Kontrolle wurde normales Pferdeserum benutzt. Wenn man die Gesamtzahl aller Versuche mit Pestserum auf der einen Seite, der Kontrollen auf der anderen Seite zusammenzählt, gleichgültig, ob virulente Kulturen zur Verwendung gelangten oder wenig virulente, und ohne Berücksichtigung, ob das Serum vor, gleichzeitig mit oder nach der Infektion gegeben wurde, so ergibt sich folgende Uebersicht:

Am Leben blieben bei Verwendung von

Pestserum	normalem Serum	Kontrollen ohne Serum
31 Proz.	7 Proz.	0 Proz.

Mithin tritt eine entschiedene spezifische Wirksamkeit des Pestserums zutage. Schaltet man aber die Versuche aus, bei denen das Serum vor der Pestinjektion gegeben wurde, so blieben am Leben bei Verwendung von

Pestserum	normalem Serum	Kontrollen ohne Serum
13,1 Proz.	5,7 Proz.	0 Proz.

Noch ungünstiger wird die Heilwirkung, wenn auch die Fälle ausgeschaltet werden, wo wenig virulentes Infektionsmaterial angewandt wurde. Am Leben blieben dann bei Verwendung von

Pestserum	normalem Serum	Kontrollen ohne Serum
8,9 Proz.	4,5 Proz.	0 Proz.

Die Schutzwirkung des Serums bei Ratten wurde in der Weise geprüft, daß von 10 Tieren, die je 4 ccm Serum erhielten, je zwei nach 3, nach 6, 9, 12 und 20 Tagen auf die Augenbindehaut geimpft wurden. Die ersten 6 Ratten blieben gesund, die anderen 4 erkrankten an Pest und starben. Der Impfschutz betrug also nicht 12 Tage. In einer zweiten Versuchsreihe erlagen von 7 mit 2—3 ccm Serum vorbehandelten Ratten 4 der 24 Stunden darauf erfolgten conjunctivalen Infektion. Die Schutzwirkung erfolgte also nur bei etwa 50 Proz. der Tiere. Bei Versuchen von R. Pfeiffer verliehen Serummengen von 1 ccm, 0,5 und 0,3 ccm sicheren Schutz gegen eine nachfolgende subkutane Infektion; die niedrigste noch wirksame Dosis betrug 0,3 ccm bei Ratten von ungefähr 120 g Gewicht.

Die Heilwirkung des Serums bei Ratten ist sehr gering. Am besten wirkte das Serum, wenn es intraperitoneal in größerer Menge gegeben wurde, die Infektion von der Augenbindehaut oder dem Subkutangewebe aus erfolgte, und bei Verwendung von mäßig virulentem Material, wobei der Krankheitsverlauf ein langsamer ist. Je weniger virulent die Kultur war, um so deutlicher war die Heilwirkung. Bei intraperitonealer Infektion mit hochinfektiösem Material, wobei der Tod innerhalb 36—48 Stunden nach der Infektion mit Sicherheit eintritt, trat eine Heilwirkung des Serums fast niemals zutage, selbst dann nicht, wenn das Serum gleichzeitig mit oder nur wenige Stunden nach der Infektion gleichfalls intraperitoneal injiziert wurde. Bei schweren Infektionen, zumal wenn Anzeichen allgemeinen Ergriffenseins vorlagen, waren selbst größte Serummengen wirkungslos. Eine gewisse Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch das Serum ließ sich allerdings öfters auch bei den nicht überlebenden Tieren dadurch erkennen, daß eine Verlängerung des Lebens gegenüber den nicht behandelten Kontrolltieren um mehrere Tage zu konstatieren war. Batzaroff, sowie Skschivan beobachteten wiederholt bei solchen Tieren, bei denen durch die Serumeinspritzung eine Verlängerung des Lebens erzielt wurde, das Auftreten von „verspäteten Pneumonien, während die Milz wenig vergrößert war.“

Bei Meerschweinchen hatte das Serum bei den Versuchen von Kolle & Martini schwache immunisierende Wirkung. Von 16 Tieren, die vor der Infektion Serum erhielten, starben 9. Eine heilende Wirkung konnte überhaupt nicht konstatiert werden. Günstiger waren die Resultate bei kutaner Infektion mit ganz schwach virulenten Kulturen; hier wurden von 25 Tieren 12 durch Serum gerettet.

Die von manchen Seiten namentlich an Mäusen beobachtete Heilwirkung dürfte auch auf die Verwendung von solchen schwach virulenten Kulturen zurückzuführen sein.

Martini prüfte unter Kolles Leitung den Wirkungswert des Serums an Tieren, die mittels Inhalation von hochvirulentem Material an Lungenpest erkrankt waren. Bei Mäusen, die durch Inhalation von Pestpneumoniesaft infiziert wurden, mißlang die Schutzimpfung mit Pestserum vollständig; weder hohe noch mittlere Dosen hatten irgend welche Wirkung auf den Krankheitsverlauf, lebenserhaltend wirkte keine. Bei Meerschweinchen war die Wirkung des Serums nur eine geringe; nur Dosen von 4 ccm = $^1/_{60}$ des Körpergewichtes hatten eine gewisse immunisierende Wirkung, von 5 Tieren blieben 2 am Leben, die Heilwirkung war völlig negativ. Ein ähnliches Resultat ergab sich bei Kaninchen. Bei Katzen hatte die Injektion von etwa $^1/_{100}$ des Körpergewichts an Pestserum keinerlei Wirkung. Bei Ratten genügte dagegen eine Serumdosis von 2 ccm = $^1/_{60}$ des Körpergewichts als sichere Schutzdosis; von 16 Tieren blieben 15 am Leben, wenn auch Erkrankungen nicht verhütet wurden. Die Seruminjektion wurde 1—20 Stunden vor der Injektion gemacht. Bei Verwendung von 3 ccm = $^1/_{40}$ des Körpergewichtes zeigte sich eine toxische Wirkung der Serumdosis, von 10 Ratten starben 3. Der mit $^1/_{60}$ des Gewichts erzielte Schutz blieb nur 2 Tage lang erhalten, war bei allen Tierarten nach 5 Tagen schon unsicher und nach 8 Tagen völlig erloschen. Eine Heilwirkung des Serums zu einer Zeit, wo die bereits augenfällige Erkrankung der Tiere an Lungenpest aufgetreten war, war nicht zu beobachten; wurde es 18—24 Stunden nach der Infektion gegeben, so blieben die Tiere am Leben, doch konnte man bei diesen Versuchen eigentlich nicht von einer Heilwirkung sprechen, da sich die ersten Krankheitserscheinungen erst 48 Stunden nach der Inhalation, gewöhnlich aber noch später einstellten.

Hetsch & Otto prüften die Wirkung des Pariser Serums an Ratten, die mit pesthaltigem Material gefüttert wurden. Wie aus den angestellten Kontrollversuchen hervorging, gelang es bei 86 Proz. aller Kontrollen durch Verfütterung eine tödliche Pestinfektion hervorzurufen. Das verfütterte Material bestand zum Teil in Kadavern frisch an Pest eingegangener Ratten, zum Teil in Milch, welche mit Pestbacillen reichlich infiziert war. Zur Prüfung des Schutzwertes wurde das Serum in Dosen von 2—0,0005 ccm injiziert und dann die Ratten in verschiedenen Zeitabständen (bis zu 12 Tagen) nach der Serumeinspritzung mit Pestmaterial gefüttert, um die Dauer des Serumschutzes festzustellen. Zur Prüfung der Heilwirkung wurden ferner Tiere zunächst mit Pestmaterial gefüttert und dann später das Serum subkutan einverleibt. Von 90 mit Serum vorbehandelten und dann gefütterten Ratten blieben 64 = 71,1 Proz. am Leben und starben 26 = 28,9 Proz., während von 51 Kontrolltieren 43 = 84,3 Proz. eingingen. Es war also eine deutliche Schutzwirkung des Pestserums gegenüber der experimentellen Fütterungspest zu beobachten. Bei der Kadaververfütterung waren zum Schutz viel größere Serumdosen (mindestens 1 ccm) notwendig, als bei der Milchverfütterung, wo schon 0,01 ccm schützte. Die Schutzwirkung des Serums (2 ccm) hielt bei Kadaververfütterung nur bis zu 3 Tagen, bei Milchverfütterung bis zu 8 Tagen an. Die Erfolge bei dieser Infektionsart waren also günstiger als bei den vorerwähnten Versuchen von Kolle & Martini, dies hat aber nach Hetsch & Otto darin seinen Grund, daß die Infektion per os nicht allein eine weniger sichere ist, als die von diesen Autoren benutzte (von den Kontrolltieren blieben 15,5 Proz. am Leben), sondern auch eine weniger schwere. Uebrigens zeigte auch normales Pferdeserum in großen Dosen eine gewisse Schutzwirkung. Eine wirkliche Heilwirkung zeigte das Serum auch in den höchsten zulässigen Dosen nicht.

Von der Deutschen Kommission wurden zur Prüfung der Heilwirkung braune Affen zunächst mit einer eben noch tödlichen Dosis Pestkultur geimpft und 10 ccm Serum verschiedene Zeiten nach der Infektion gegeben. Wurde das Serum sofort nach der Infektion eingespritzt, so trat nur eine leichte Erkrankung auf; 6 und 12 Stunden nach der Infektion rettete zwar das Serum die Tiere vor dem Tode, aber es trat doch schwere Erkrankung ein;

24 Stunden nach der Infektion war die Erkrankung schon sehr schwer und 48 Stunden nach der Infektion, also zu einer Zeit, wo das Tier schon sichtlich krank war, hatte das Serum keine Wirkung mehr. Auch Wyssokowitz & Zabolotny beobachteten bei Affen nur dann eine Heilwirkung, wenn die Serumbehandlung nicht zu spät eintrat; 24 Stunden vor dem Tode war sie ohne Erfolg. Je früher die Serumeinspritzung erfolgte, um so stärker war die kurative Wirkung. Bei den hochempfänglichen grauen Affen hatten aber selbst große Serummengen, sehr frühzeitig gegeben, nicht die mindeste Heilwirkung; dieses negative Resultat ist vielleicht deshalb von Bedeutung, weil ja auch der Mensch für Pest sehr empfänglich ist.

Kolle & Otto machten eine Reihe von vergleichenden Versuchen über die Wirksamkeit des Pariser, des Lustigschen und des Berner Serums. Die Schutz- und Heilwirkung an Tieren (Mäusen und Ratten) wurde mit allen drei Serumarten völlig gleichmäßig in folgender Weise geprüft:

I. 24 Stunden vor der Infektion (subkutan),
II. gleichzeitig mit der Infektion (intraperitoneal),
III. 6 Stunden nach der Infektion (intraperitoneal),
IV. 18 Stunden nach der Infektion (intraperitoneal).

Das Lustigsche Serum zeigte sich als sehr wenig wirksam. Das Pariser und Berner Serum hatte eine erhebliche Schutzwirkung, wie auch eine lebensrettende Wirkung (nach der Infektion), und zwar war das Berner Serum dem Pariser Präparat eher noch überlegen. Als eine eigentliche Heilwirkung konnte man aber diese letztere Wirkung doch nicht bezeichnen, denn das Serum ließ fast stets im Stiche, wenn wahrnehmbar pestkranke Tiere der Serumbehandlung unterworfen wurden; ähnlich ist es auch beim Menschen. Auch da, wo nach der Infektion das Serum lebensrettend wirkt, liegt eigentlich nur eine Schutzwirkung vor; das bakterizide Serum verhindert die Invasion der Pesterreger in die zur Zeit der Seruminjektion noch nicht infizierten Gewebe des Organismus. Bei Mischinfektionen mit Streptokokken, welche bei den Tierversuchen manchmal vorkamen, versagte das Serum vollständig.

Die Tierversuche mit dem Pariser und anderen Pestseris ergaben demnach nur teilweise günstige Resultate. Das Serum verleiht zwar den Tieren eine gewisse passive Immunität, die aber vorübergehend ist und nicht bei allen Tieren eintritt. Hochempfängliche Tiere (graue Affen) können selbst durch große Dosen nicht immunisiert werden. Aber auch bei andern Tierarten werden nicht alle Tiere in gleicher Weise geschützt, sondern einzelne erkranken. Die zu einem wirksamen Impfschutz nötige Serummenge ist sehr bedeutend; bei Ratten und Meerschweinchen waren große Serumdosen notwendig; so bei Ratten $^1/_{60}$ des Körpergewichtes gegenüber der Lungeninfektion (Martini), $^1/_{400}$ gegenüber der subkutanen (R. Pfeiffer).

Wie Martini hervorhebt, ist die beim Menschen empfohlene Dosierung des Pestserums, 10 und 20 ccm, sicher ungenügend für einen Schutz gegen die Pestinfektion, besonders gegen die von den Lungen aus. Nach den Versuchen dieses Autors wäre für eine Schutzimpfung gegen Lungenpest für einen Menschen von 60 kg Körpergewicht 1000 ccm Pestserum nötig; nach den Versuchen von R. Pfeiffer würde diese Menge 150 ccm betragen. Da aber die natürliche Infektion wohl kaum jemals mit solchen Bakterienmengen erfolgt, wie die künstliche, so werden geringere Mengen ausreichen, immerhin wird unter einer Dosis von 100 ccm wohl kein Erfolg zu erwarten sein. Allerdings betonen demgegenüber Jatta & Maggiora, daß die gleiche Serummenge, welche in ihren Versuchen Ratten von 130 g schützte, auch bei Kaninchen von 4300 g Gewicht noch wirksam war. — Der Serumschutz ist ein sehr kurzer; bei Affen war er schon nach 8 Tagen vermindert und nach 12 Tagen völlig verschwunden; bei den Rattenversuchen war er sogar schon nach 5 Tagen unsicher und nach 8 Tagen erloschen. Demnach wäre die für das Pariser Serum angenommene Dauer des Impfschutzes für Menschen, nämlich 10—15 Tage, nicht sicher zutreffend (vgl. Abschnitt IV dieses Kapitels).

Die Heilwirkung des Serums bei Tieren war sehr unsicher und gering, wenn auch ein gewisser Einfluß auf den Krankheitsverlauf nicht abgesprochen werden kann. Bei Ratten war in den Versuchen von Kolle & Martini eine Heilwirkung zu beobachten, wenn die Infektion subkutan oder in die Conjunctiva erfolgte und Serum in größeren Dosen injiziert wurde. Je weniger virulent die Kultur war, um so stärker trat die Wirksamkeit des Serums zutage, die sich weniger in Heilwirkung bei den bereits erkrankten Geweben unter Abtötung der Bakterien durch bakterizide Einflüsse, als in Schutzwirkung der noch nicht infizierten Gewebe äußerte. Am stärksten war die Beeinflussung des Krankheitsverlaufes, die sich fast stets in Lebensverlängerung äußerte, zu konstatieren, wenn das Serum gleichzeitig oder kurze Zeit nach der Infektion, also während der Inkubationszeit einverleibt wurde. Bei schweren Infektionen waren aber selbst größte Serummengen völlig ergebnislos; niemals gelang es ein Tier, das ausgesprochene schwere Krankheitssymptome zeigte, durch das Serum am Leben zu erhalten.

Tierversuche, die von der Indischen Pestkommission mit dem Lustigschen Serum angestellt wurden, verliefen sehr ungünstig. Während bei den von Galeotti angestellten Versuchen von 11 mit Serum behandelten Tieren 6 am Leben blieben und die Kontrolltiere sämtlich starben, blieben bei einzelnen Versuchen der Indischen Kommission die Kontrolltiere länger am Leben als die mit Serum behandelten. Auch die Tierversuche von Kolle & Otto mit Serum Lustig verliefen sehr ungünstig; bei Mäusen und Meerschweinchen zeigte sich, abgesehen von einer geringfügigen Lebensverlängerung, kein Erfolg, bei Ratten hatte das Serum, gleichzeitig mit der Infektion injiziert, eine gewisse Wirkung. Das Serum hatte also bei Tieren verschiedener Gattung eine verschiedene Wirkung, was übrigens auch bei anderen Seris der Fall war. Polverini weist daher mit Recht darauf hin, daß man aus den Resultaten beim Tier nicht ohne weiteres auf den Menschen schließen kann. — Camargo Penteado will mit dem von ihm gewonnenen Pestserum (siehe oben) gute Resultate im Tierversuch erhalten haben (bei Meerschweinchen 33 Proz. Wiederherstellung).

IV. Praktische Verwendung des Serums.

Serumprophylaxe und Serumtherapie.

Die übliche Art der Abgabe des Pestserums ist die als flüssiges Präparat (siehe Abfüllung des Berner Serums).

Das Pariser Serum kommt

1) als flüssiges Präparat in Fläschchen zu 20 ccm in den Handel, ein Konservierungsmittel ist nicht zugesetzt, das Serum wird fraktioniert sterilisiert;

2) als getrocknetes Serum in abgeschmolzenen Gläschen (eine Dosis = 10 ccm flüssigen Serums entsprechend).

Die Injektion des Pestserums macht meist gar keine Beschwerden, weder lokal noch allgemein. Nach der Einspritzung werden indessen ähnlich wie beim Diphtherieserum manchmal auch Erscheinungen von „Serumkrankheit", (urticariaartige Ausschläge, Gelenkschmerzen usw.) beobachtet. In manchen Fällen treten auch heftigere Reaktionserscheinungen, stärkere Drüsenschwellung, Fieber u. a. auf, wie sie bei Verwendung anderer Serumarten in diesem Grade kaum beobachtet werden. Bei der Epidemie in Glasgow beobachtete z. B. van Ermengem unter 72 mit 10 ccm Serum Geimpften 33mal solche Komplikationen, die teilweise recht ernster Natur waren. Auch die Indische Pestkommission beobachtete

derartige Nebenwirkungen beim Menschen. Nach Kolle & Martini steht diese Wirkung vielleicht mit dem Gehalt des Serums an Pesttoxinen im Zusammenhang. Dieselbe Anschauung hat die Indische Kommission, welche daher mit Recht verlangt, daß alle Sera, ehe sie an Menschen abgegeben werden, am Tiere auf Unschädlichkeit geprüft werden. Diese Prüfung muß vor allem erweisen, daß die Sera frei von lebenden Pestkeimen und sonstigen Bakterien sind, auch muß das Vorhandensein von Tetanustoxinen ausgeschlossen sein (siehe oben). Dauernde Schädigungen infolge der Serumeinspritzung wurden aber niemals beobachtet. Interessant ist die Beobachtung von Bielilowski, der berichtet, daß gerade bei Gesunden in der Umgebung Pestkranker nach Seruminjektionen Fieber aufgetreten sei, dagegen nicht bei anderen Gesunden.

Schutzimpfungen beim Menschen hat zuerst Yersin in größerem Maßstabe angestellt. Von 500 Geimpften, die mitten in einem Pestherd lebten, erkrankten nur fünf, und zwar brach die Pest in drei Fällen am 12., 20. und 42. Tage nach der Serumeinspritzung aus, also zu einer Zeit, wo der auf höchstens 14 Tage geschätzte passive Impfschutz schon verschwunden war; in den beiden andern Fällen trat die Erkrankung so bald nach der Injektion auf, daß man annehmen mußte, daß die Betreffenden sich bereits im Inkubationsstadium befunden hatten. Nach Mitteilung von Simmond kam in Cutch-Mandvi unter 400 mit Serum Geimpften kein Pestfall vor; in einem Dorfe, wo die Krankheit herrschte, hatten sich zwei Drittel der männlichen Bevölkerung impfen lassen, von denen kein einziger erkrankte, während unter den Nichtgeimpften zahlreiche Fälle vorkamen. In diesen Statistiken ist aber über die näheren Lebensverhältnisse der Geimpften nichts erwähnt, so daß diese Zahlen nur einen bedingten Wert haben. Gegen Pestpneumonie schützt die passive Immunisierung nicht; bei der Epidemie in Kobe erkrankten zwei mit 20 ccm Serum geimpfte Personen $2^1/_2$ Tage nach der Impfung an Lungenpest. Bei den Berliner Pestfällen erkrankte der Wärter, trotzdem er 25 ccm Serum prophylaktisch erhalten hatte, an Pestpneumonie; allerdings wird man seine Rettung allein der sogleich fortgesetzten Serumanwendung (weitere 155 ccm) zu verdanken haben (R. Otto). Calmette & Salimbeni machten bei der Epidemie in Oporto bei 600 Personen Serumeinspritzungen von je 5 ccm; von den Geimpften erkrankte ein Arzt, der sich bei einer Pestsektion verletzt hatte, mäßig schwer, ein anderer Arzt tödlich, aber erst mehrere Wochen nach der Impfung, deren Schutzdauer die Verfasser auf 10, höchstens 14 Tage schätzen; alle anderen blieben frei von Pest. Aber auch diese Zahlen sind bei der geringen Verbreitung und der Gutartigkeit der Pest in Oporto ohne Beweiskraft. Als Vorteile der passiven Immunisierung betrachtet Calmette die Verleihung eines unmittelbar eintretenden hohen Schutzes, die Schmerzlosigkeit, Unschädlichkeit und Haltbarkeit des Schutzstoffes. Die Nachteile bestehen in kurzer Dauer der Schutzwirkung, dem hohen Preis, der es, abgesehen von der Gefahr der Anaphylaxie, unmöglich macht, alle 14 Tage die Bevölkerung eines Ortes zu impfen und endlich in der Schwierigkeit, die Leute zu einer so oft zu wiederholenden Impfung zu bewegen.

Nach Vasconcellos sah man in Rio de Janeiro von der prophylaktischen Serumimpfung gute Erfolge. Das gleiche berichtet Terrandini, der angibt, daß dem Pestserum, wenn es regelmäßig alle 10 Tage injiziert wird, gute präventive Schutzwirkung zukommt. Auch in Japan hat man nach Kinyoun durch systematische Massenimpfungen (140 115 Personen) eine sichtliche Beschränkung der

Pest erzielt. Wenn es selbst unter den primitiven hygienischen Verhältnissen, in denen die Kirgisen leben, bei der Epidemie im Innern der Buklewschen Orda gelang, die Epidemie auf wenige Fälle zu beschränken, so kann man dies mit Bielilowski wohl mit Recht neben den energischen Desinfektions- usw. Maßregeln auch der sogleich durchgeführten Schutzimpfung zuschreiben. Der Nachteil der kurzen Dauer der Schutzwirkung läßt sich vielleicht durch die Kombinierung mit der aktiven Immunisierung aufheben. Von Shiga wurden bei der Epidemie in Kobe günstige Resultate mit der kombinierten Methode erzielt. Wir werden auf diese Impfungen später zurückkommen.

Ueber die Heilwirkung des Pestserums liegen umfangreiche Erfahrungen aus Indien vor.

Die statistischen Zusammenstellungen der Heilerfolge des Pariser Serums sind allerdings wenig beweisend, da Kontrollen mit gleichartigen unbehandelten Fällen fehlen. Die ersten Versuche machte Yersin bei der in Canton und in Amoy 1896 herrschenden Pestepidemie; von 26 Behandelten, die 30—60 ccm Serum erhielten, starben 2 = 7,6 Proz., während sonst die Mortalität 80 bis 90 Proz. betrug. Wesentlich ungünstiger waren aber die Resultate in Indien 1897: von 141 in Bombay und Cutsch-Mandvi Behandelten starben 49 Proz., von 685 Nichtbehandelten 80 Proz. Einzelne Fälle zeigten angeblich eine auffallende Besserung des klinischen Verlaufs. Die um dieselbe Zeit in Bombay anwesende Russische Kommission beobachtete eine Einwirkung des Serums auf die Mortalität (40 Proz. gegen 80 Proz.) und auf die Krankheitssymptome, namentlich auf das Fieber, die Somnolenz und die Delirien; auf die Pestpneumonie, sowie auf Mischinfektionen mit Diplo- und Streptokokken hatte das Serum keinen Einfluß. Demgegenüber sprach sich die Deutsche Kommission auf Grund ihrer Beobachtungen in Bombay sehr skeptisch aus. Das relativ niedrige Mortalitätsverhältnis (50 Proz.) war dadurch bedingt, daß nur frische, unkomplizierte Fälle zur Einspritzung gewählt wurden, die am ersten oder zweiten Tage in das Spital kamen und von vornherein eine nicht zu schlechte Prognose gestatteten. Der Krankheitsverlauf sowie die Art und Dauer der Rekonvaleszenz war bei den mit Serum behandelten wie bei den unbehandelten in weitesten Grenzen schwankend. Auch Clemow beobachtete in Indien bei 50 mit Pariser Pestserum behandelten Fällen, obwohl Dosen bis zu 60 ccm frühzeitig angewandt wurden, fast gar keinen Erfolg und bezeichnete das Serum als indifferent. Schottelius berichtet gleichfalls über wenig günstige therapeutische Erfolge in Bombay, nur bei einem schweren Fall, der sehr große Dosen Serum (6 Tage lang täglich 100 ccm subkutan) erhielt, war eine günstige Einwirkung unverkennbar.

Bei der Epidemie in Anam 1898 starben von 33 mit Yersinschem Serum Behandelten 14 = 42 Proz., dagegen die 39 Nichtbehandelten sämtlich. Im Spital zu Karachi hatte Nazareth bei 47 mit Pariser Serum behandelten Kranken eine Mortalität von 47 Proz. gegenüber einer Gesamtmortalität von 63 Proz. Bei der Epidemie in Kobe und Osaka wurde das Pariser Serum bei 7 Pneumonie- und 5 Bubonenfällen angewandt, davon wurde nur ein Bubonenfall, der innerhalb 11 Krankheitstagen 270 ccm erhielt, gerettet.

Die Indische Pestkommission hatte bei 49 mit Yersinschem Serum behandelten Kranken eine Mortalität von 63 Proz. Im Bangalore Spital wurde ein Teil der Patienten mit Serum, ein anderer ohne Serum behandelt; von 73 mit Serum Behandelten starben 35 = 47,9 Proz., von 54 ohne Serum Behandelten 29 = 53,7 Proz., danach betrug der Unterschied nur 5,8 Proz. Noch geringer war derselbe im Modi-Khana-Hospital zu Bombay. Hier starben von 28 Serumbehandelten 23 = 81 Proz., von 28 Nichtbehandelten 24 = 85 Proz. In Cutch-Mandvi starben von 100 Serumbehandelten 59 = 59 Proz., von 100 Nichtbehandelten 83 = 83 Proz. (Unterschied 24 Proz.). Interessant ist ein Vergleich der Pestmortalität in dem Vishandas-Hospital zu Karachi. Diese betrug vor Einführung der Serumbehandlung (vom Beginn der Epidemie bis 9. Mai 1898) 70 Proz., mit der Einführung der Serumtherapie (9. Mai bis 6. Juni 1898) bei den mit Serum Behandelten 47 Proz., bei den ohne Serum Behandelten 74 Proz., insgesamt 63 Proz.; in der Zeit, wo das Serum wieder ausgesetzt wurde (vom 6. Juni 1898 bis zu Ende der Epidemie) betrug die

Sterblichkeit 55 Proz. Offenbar war also die günstige Mortalitätsziffer nicht nur dem Serum, sondern auch dem Milderwerden der Epidemie zuzuschreiben.

Bei den wechselnden Resultaten der Serumbehandlung wurde von den französischen Forschern empfohlen, statt der subkutanen die intravenöse Einspritzung anzuwenden. Außerdem wurde auch ein stärker wirksames Serum (Titer $^1/_{50}$) ausgegeben, das bei den Epidemien in Oporto, Kapstadt und Neapel verwendet wurde. Calmette & Salimbeni hatten mit diesem Serum in Oporto sehr günstige Resultate; von 142 Behandelten starben nur 21 = 14,78 Proz., während zu gleicher Zeit in der Stadt von 72 nichtbehandelten Kranken 46 = 63,72 Proz. starben. Den Einwand, daß in der Stadt die Sterblichkeit tatsächlich niedriger gewesen sei und nur deshalb so hoch erscheine, weil die leicht verlaufenden Fälle nicht zur amtlichen Kenntnis gekommen seien, halten Calmette & Salimbeni für unbegründet. Von Bedeutung ist nach der Erfahrung dieser Forscher möglichst frühzeitige Behandlung, und zwar zunächst Injektion von 20 ccm Serum in die Vene, gefolgt von zwei subkutanen Einspritzungen zu je 40 ccm; Wiederholung der letzteren innerhalb der ersten 24 Stunden. In sehr schweren Fällen wurden intravenöse und nachher subkutane Einspritzungen von je 40—80 ccm gemacht. Bei einem geretteten Fall von Pestseptikämie wurden innerhalb 6 Tagen 320 ccm eingespritzt. Die Wirkung des Serums bestand namentlich im Absinken des Fiebers und Besserung des Allgemeinzustandes. Auch drei an Lungenpest Erkrankte wurden durch intravenöse Serumeinspritzungen gerettet. Demgegenüber heben verschiedene deutsche Forscher, die die Pest in Oporto studierten (Kossel & Frosch, v. Vagedes, Reiche) hervor, daß der Charakter dieser Epidemie überhaupt ein milder war. Nach v. Vagedes betrug die Gesamtmortalität während der Epidemie 34,6 Proz., die Sterblichkeit der im Hospital Behandelten 17,4 Proz. und die der mit Serum Behandelten 15,7 Proz.: danach ist der Unterschied nur ein geringer. Bei der Epidemie in Alexandrien starben nach Gotschlich im griechischen Hospital von 10 mit Pariser Serum behandelten Fällen 3 = 30 Proz., von den übrigen 12 ohne Serum behandelten 5 = 42 Proz. Im Regierungsspital, wo niemals Serum verwandt wurde, betrug die Gesamtmortalität gleichfalls nur 33 Proz. Auch bei der Epidemie in Brasilien soll nach Havelburg die Serumbehandlung ohne deutlichen Erfolg gewesen sein. Bei der Lungenpestepidemie in der Mandschurei war das Serum ohne jeden Erfolg. Lignières beobachtete dagegen bei der Epidemie in Rosario und in Buenos Aires (1899—1900) eine günstige Beeinflussung auch der schweren Fälle durch das Serum bei intravenöser Injektion von 60 ccm und 12—24 Stunden darauf von nochmals 40 ccm; diese Dosen sind bei langsamer vorsichtiger intravenöser Darreichung nicht gefährlich. Die Sterblichkeit betrug bei 39 mit Serum Behandelten 19,3 Proz., bei den Nichtbehandelten 50 Proz. Nach den Erfahrungen von Cruz in Brasilien waren auch dort die Erfolge bei intravenöser Einspritzung großer Dosen des Serums besser.

In Indien wurde das Pariser Pestserum zu therapeutischen Zwecken von Choksy viel angewendet; Choksy nimmt nach längeren gleich zu besprechenden Versuchen mit dem Lustigschen Serum in letzter Zeit nur noch das Yersinsche Serum, und zwar in sehr großen Dosen; er beginnt mit einer Einspritzung von 100 ccm und läßt dieser nach 6—8 Stunden eine weitere von 100 ccm folgen,

wenn nötig noch eine dritte von 100 ccm nach derselben Zeit; in den beiden nächsten Tagen werden je 20—50 ccm morgens eingespritzt, so daß erwachsene Kranke bis zu 590 ccm (!) erhielten. Trotz dieser sehr großen Serumdosen waren die Erfolge nicht besonders günstig. Die Statistik nach der „Alternativmethode", wobei die Kranken, so wie sie in das Spital eintreten, abwechselnd gespritzt oder nicht gespritzt werden, ergibt eine Sterblichkeit bei den mit Serum Behandelten von 72,5 Proz., bei den Nichtbehandelten von 82,3 Proz., also nur einen Unterschied von 9,8 Proz. Klinisch ließ sich meist eine rasche Herabsetzung der subjektiven Symptome feststellen. Je früher die Behandlung eintrat, um so eher war ein Erfolg zu beachten, wie dies auch experimentell beim Tierversuch festzustellen ist; daher waren die Resultate in der Privatpraxis bei besseren Patienten, wo die Behandlung früh eintritt, viel günstiger als im Krankenhaus, wo die Patienten zu spät zur Behandlung kamen; so war die Sterblichkeit bei den 222 im Maratha-Pestspital im Jahre 1905 mit Serum Behandelten 62,1 Proz., bei 106 Privatpatienten nur 43,3 Proz. Bei den am ersten Krankheitstage mit Serum Behandelten betrug die Sterblichkeit 38,2, am zweiten 56,7, am dritten 58,2, am vierten 50,8, am fünften 62,9, am sechsten 60,0 und am siebenten 75 Proz. Choksy, der wohl die größte praktische Erfahrung über das Pestserum besitzt, empfiehlt trotz der wenig günstigen Erfolge das Pestserum, da es sicher unschädlich und das einzige einigermaßen wirksame Mittel ist, das sich besonders für die Privatpraxis eignet. Bei genügender Dosis wird das Leben der Kranken verlängert und manchmal auch gerettet.

Mit dem Lustigschen Serum wurden in Bombay namentlich in dem unter der Leitung von Choksy stehenden Arthur-Road-Hospital Heilversuche in größerem Maßgabe gemacht, über deren Resultate Choksy, Schottelius und M. Hahn berichtet haben. Nach Coksy übt das Serum einen zweifellos günstigen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit aus, aber im allgemeinen nur bei den leichten bis mittelschweren Pestfällen. Möglichst frühzeitige Behandlung ist ausschlaggebend für den Erfolg. Die septische Form gibt manchmal Heilerfolge, wenn sie am ersten Tage zur Behandlung kommt, dagegen ist das Serum bei allen den Pestformen, welche überall eine sehr hohe Mortalität aufweisen, wie Pestpneumonie, ohne Wirkung. Auch in den tödlich verlaufenden Fällen soll das Leben verlängert und der Zustand zeitweise gebessert werden. Ungünstige Nebenwirkungen wurden niemals beobachtet.

Die Indische Pestkommission gibt eine eingehende Zusammenstellung der von Choksy mit dem Lustigschen Serum im Arthur-Road-Spital erzielten Resultate; bei der Kritik dieser Zahlen kam diese Kommission zu etwas abweichenden Resultaten, die in der Tabelle angefügt sind (Tabelle XIV).

Bei dem Lustigschen Serum zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Sterblichkeit zwischen den frühzeitig und später mit Serum Behandelten (Tabelle XV).

Die Indische Kommission kommt auf Grund ihrer eingehenden und kritischen Beobachtungen in Indien zu dem Resultate, daß das Lustigsche Serum ebenso wie das Yersinsche zwar einen gewissen Einfluß auf den klinischen Verlauf der Pest zeigt, daß aber die Erfolge keineswegs schlagend sind, so wie etwa beim Diphtherieserum. Doch sollte man weitere Versuche zur Herstellung eines wirksamen Serums nicht unterlassen, da das Serum das einzige einige Hoffnung auf Erfolg gebende Mittel für die Pestbehandlung ist.

Tabelle XIV.

Erfolge der Serumbehandlung mit Lustigs Serum im Arthur-Road-Spital (Bombay).

	Art der Behandlung	Nach Choksy				Nach der Indischen Kommission			
		Zahl der Fälle	Todesfälle	Sterblichkeit in Proz.	Unterschied zugunsten der Serumbehandlung	Zahl der Fälle	Todesfälle	Sterblichkeit in Proz.	Unterschied der Sterblichkeit zugunsten der Serumbehandlung
1. Periode Vom März bis Oktober 1898 (Selektionsmethode)	Gewöhnliche Behandlung	752	595	79,1	22,7	660	520	79	16
	Serumbehandlung	257	145	56,4		349	220	63	
2. Periode Vom Februar bis April 1899 (Selektionsmethode)	Nichtbehandelte	1190	957	80,5	16,7	953	765	80	11
	Serumbehandelte	403	249	61,8		639	441	69	
3. Periode Vom Mai 1899 bis August 1900 (Alternativmethode)	Nichtbehandelte	484	385	79,5	11,5				
	Serumbehandelte	484	329	68					
Periode ohne Serum Vom 1. November 1898 bis 31. Januar 1899		273	222	81,31					

Tabelle XV.

Krankheitstag bei der Aufnahme	Serumpatienten				Kontrollpatienten			
	Zahl der Patienten	Gestorben	Wiedergenesen	Sterblichkeit in Proz.	Zahl der Patienten	Gestorben	Wiedergenesen	Sterblichkeit in Proz.
1. Tag	18	11	7	61,11	20	18	2	90,00
2. „	121	95	26	78,51	120	103	17	85,83
3. „	136	96	40	70,58	100	84	16	84,00
4. „	79	55	24	69,62	67	57	10	85,07
5. „	32	20	12	62,50	38	35	3	92,10
6. „	17	13	4	76,47	25	17	8	68,00
7. „	4	2	2	50,00	13	7	6	53,84
8. „	16	6	10	37,50	20	11	9	55,00
9. „	4	1	3	25,00	4	1	3	25,00
10. „ und mehr	19	5	14	26,31	26	9	17	34,61
Unbekannt	34	24	10	70,58	47	40	7	85,10
Summe	480	328	152	68,33	480	382	98	79,58

Nach einer Zusammenstellung von Bannermann und Terni ergaben die verschiedenen in Bombay verwendeten Serumarten im Vergleich zu den Nichtbehandelten folgendes Resultat:

Tabelle XVI.

	Mit Serum behandelte Fälle				Kontrolle				Durchschnitt der Tage über die normale Dauer der Krankheit hinaus in den mit Serum behandelten Fällen
	Fälle	Tote	Geheilte	Sterblichkeit in %	Fälle	Tote	Geheilte	Sterblichkeit in %	
Yersin-Serum vom Institut Pasteur	226	168	58	74,33	231	163	68	70,56	3,38
Lustig-Serum	608	436	172	71,71	609	482	127	79,14	1,13
Terni-Serum	110	89	21	80,90	110	90	20	81,81	0,34
Brasilianisch. Serum	70	58	12	82,85	70	60	10	85,71	0,31

Eine von Wiener mitgeteilte neuere Zusammenstellung Chocksys ergibt etwas günstigere Resultate.

Tabelle XVII.

		Zahl	Gestorben	Geheilt	Todesfälle in Proz.
Lustig-Serum		1089	715	374	65,6
Roux-Yersin-Serum	1904	80	55	25	68,7
„ „ „	1905—7	449	273	176	60,8
Brezils-	„	50	41	9	82,0
Tavels-	„	28	18	10	64,2
Terni-	„	16	12	4	75,0
Haffkine-	„	15	11	4	73,3
Haltauf-	„	8	4	4	50,0
Japaner-	„	4	1	3	25,0
		1739	1130	609	64,0

Rekonvaleszente und Hoffnungslose wurden keiner Behandlung unterzogen.

Nach diesen Tabellen haben alle verschiedenen Serumarten keinen sicheren Erfolg. Terni empfahl daher, da wir zurzeit ein sicher wirksames Serum nicht besäßen, die chirurgische Behandlung, die Exstirpation des Bubo (s. Kap. III), die neuerdings mehrfach mit Erfolg, meist zusammen mit der Serumtherapie, versucht ist. Bei dieser Kombination sah Masyama in Osaka allerdings nicht so günstige Resultate als wie bei der Kombination von Serumtherapie und Inzision (31,2 gegenüber 78,1 Proz. Heilung). Aber auch sonst sprechen neuere Erfahrungen, die mit dem Pestserum an den verschiedenen Orten gesammelt sind, entschieden doch dafür, daß hochwertiges Pestserum auch direkt heilende Effekte zu erzielen vermag, falls es nur frühzeitig angewandt wird, worauf neuerdings Le Ray und Ferrandini hingewiesen haben. So wurden (nach König) in Japan mit der Serumbehandlung (1905) gute Erfolge erzielt.

Ueber besonders günstige Erfolge berichten Castel & Lafont auf der Insel Mauritius bei intravenöser Anwendung des Serums. Es wurden bis zu 160 ccm verabreicht.

Gleichfalls gute Erfolge ergab die Serumtherapie nach Burnett in Queensland, wie folgende Tabelle über die im „Colmslie Plague Hospital“ in Brisbane beobachteten Fälle zeigt (s. Tab. XVIII).

Das nach Terni-Bandi hergestellte Serum wurde u. a. auch in Brasilien angewendet, doch waren die Heilerfolge zweifelhaft. Die Sterblichkeit bei acht mit Ternischem Serum Behandelten betrug 37,5 Proz., bei 20 mit Yersinschem Serum Behandelten 40 Proz. Neuerdings wird berichtet, daß nach dem Gebrauch des Serums aus dem Institut Oswaldo Cruz die Mortalität von 40 Proz. auf 25—20 Proz. heruntergegangen sei.

Tabelle XVIII.

Jahr	Gesamtsumme	Todesfälle	Mortalität in Proz.	Mit Serum behandelt			Ohne Serum			Unterschied zugunsten der Serumtherapie
				Zahl	Todesfälle	Mortalität in Proz.	Zahl	Todesfälle	Mortalität in Proz.	
1900	56	25	44,6	—	—	—	—	—	—	—
1901	36	12	33,3	28	6	21,4	8	6	75,0	53,6
1902	82	26	31,7	69	15	21,7	13	11	84,6	62,9
1903	21	11	52,3	16	7	43,7	5	4	80,0	36,3
1904	30	8	26,6	25	6	24,0	5	2	40,0	16,0
1905	28	15	53,5	21	10	47,6	7	5	71,4	23,8
1906	11	7	63,3	7	4	57,0	4	3	75,0	18,0
1907	36	14	39,0	32	11	34,0	4	3	75,0	40,6
Sa.	300	118	39,3	198	59	**29,7**	46	34	**73,9**	**44,2**

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß dem Pestserum beim Menschen eine gewisse Schutzwirkung unbedingt zuzusprechen ist. Dagegen ist — entsprechend den Tierversuchen — seine Heilwirkung nur unsicher. Eine Beeinflussung des Krankheitsbildes ist wohl bei leichteren Fällen zu konstatieren; dies entspricht der Heilwirkung des Serums im Tierversuch bei Verwendung von wenig virulenten Kulturen oder langsamerem Krankheitsverlauf. Bei schweren Fällen, im besonderen bei Lungenpest, versagte es aber sehr häufig; bei sehr großen Serumgaben war lediglich eine Lebensverlängerung um einige Tage zu konstatieren, wie dies ähnlich auch bei den Tierversuchen der Fall ist. Die beim Pariser Serum empfohlenen Heilserumdosen (30 bis 50 ccm) sind jedenfalls viel gering, wie denn jetzt auch allerorts weit größere Mengen verabreicht werden.

Wir können demnach sowohl auf Grund der Erfahrungen beim Menschen wie nach den Tierversuchen allen bis jetzt hergestellten Seris eine sichere Heilwirkung nicht zuerkennen, wenn man ihnen auch bei rechtzeitiger Anwendung in genügenden Dosen besonders bei intravenöser Applikation einen gewissen Einfluß auf den Krankheitsverlauf nicht absprechen kann. Dagegen eignet sich das Serum zu Schutzimpfungen in Fällen, wo eine sofortige Immunisierung notwendig ist, z. B. für Pfleger von Pestkranken. Zu diesen prophylaktischen Impfungen dürften 10—20 ccm — eventuell wiederholt appliziert — außer bei Lungenpestfällen, genügen. Bei letzteren wird sich die Anwendung größerer Dosen, und sobald Verdacht einer Infektion besteht, auch die intravenöse Injektion empfehlen. Da aber der durch die Serumprophylaxe erreichte Schutz nur wenige Tage anhält, so empfiehlt sich, für Personen, die längere Zeit einer Infektion ausgesetzt sind, eine aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen möglichst bald nachfolgen zu lassen.

V. Spezifische Eigenschaften des Pestimmunserums.

Wie bereits früher erwähnt, enthält das Pestimmunserum spezifische agglutinierende und präzipitierende Antikörper, deren man sich bei der bakteriologischen Pestdiagnose mit Erfolg bedient.

Auf die

Agglutinine,

die ja in fast allen mit Bakterien hergestellten Immunseris bekannt sind, soll hier nicht näher eingegangen werden, da über diese bereits ausführlich beim Kapitel „Diagnose" berichtet ist. Erwähnt sei nur noch die Beobachtung Zabolotnys, daß Tiere, die mit abgetöteten Kulturen vorbehandelt werden, ein viel schwächer agglutinierendes Serum lieferten als solche, bei denen lebende Kulturen verwandt waren. Franchetti stellte ferner fest, daß auch die Immunisierung mit dem Lustig-Galeottischen Nukleoproteid unter günstigen Impfungsbedingungen fähig ist, dem Serum der behandelten Tiere agglutinierende Eigenschaften zu verleihen. Löhlein sah nach der Einsaat von Pestbakterien in eine Immunserum (und Leukocyten) enthaltende Flüssigkeit auch die sog. „Fadenreaktion" eintreten.

Präzipitine.

Wie R. Kraus zeigte, tritt bei Zusatz von Pestserum zu keimfreien, durch Porzellanfilter hergestellten Filtraten von Pestbouillonkulturen ein deutlicher Niederschlag ein, aber nur bei Verwendung größerer Serummengen. Nach Kolle & Martini erzeugt auch normales Serum geringen Niederschlag, ebenso andere Serumarten, z. B. Schweineseuchenserum. Umgekehrt ruft das Pestserum in Filtraten von Hühnercholerabakterien eine wenn auch nur geringe Präzipitation hervor. Die Präzipitine bei Pest sind also zwar auch spezifischer Natur, doch steht die Reaktion nach Ansicht der genannten Autoren in bezug auf Empfindlichkeit, Sicherheit und Eindeutigkeit weit hinter der Agglutinationsreaktion zurück und ist zu diagnostischen Zwecken nicht verwertbar. Demgegenüber räumt indessen Zlatogoroff der Präzipitationsreaktion besondere Bedeutung bei der Pest ein (siehe Kapitel „Diagnose").

Antitoxine.

Das Pariser oder Berner Pestserum haben nach Kolles Untersuchungen keine größere Wirksamkeit gegenüber den durch Erhitzen auf 60° C abgetöteten Pestkulturen als normales Pferdeserum. Ferner hat das Serum von Pferden, die monatelang mit Filtraten von 6—8-tägigen Bouillonkulturen behandelt waren, keine Schutz- oder Heilwirkung. Auch bei Vorbehandlung der Pferde mit 8—10 Wochen alten zentrifugierten Bouillonkulturen war die Schutzkraft des Serums nur gering. Endlich zeigte weder das mit lebenden Pestbacillen hergestellte Pariser oder Berner Serum noch das mit alten zentrifugierten Bouillonkulturen gewonnene Serum irgendwelche neutralisierende Effekte auf die in Filtraten alter Bouillonkulturen enthaltenen Gifte; ebensowenig hatte ein Gemisch des bakteriziden Serums und des mit Giften hergestellten Serums bei vorher infizierten Ratten eine heilende Wirkung. Die bis jetzt hergestellten Sera haben also keinerlei antitoxische Wirkung weder gegen das lösliche noch gegen das intracelluläre Pesttoxin.

Nach Markl soll das von ihm durch Einverleibung von löslichen Toxinen bei Tieren gewonnene Blutserum diesen Giften gegenüber neutralisierende Wirkung haben; so paralysierte 0,1 ccm eines Pferdeserums die dreifache tödliche Giftdosis bei Mäusen. Die Versuche von Markl hält Kolle indessen nicht für beweisend, da die quantitative Beziehung von Gift und Gegengift fehlt, wie dies beim Diphtheriegift und -antitoxin sich zeigt, und weil dabei zu geringe

Multipla der sicher tödlichen Dosis verwendet wurden, die oft schon durch normales Pferdeserum neutralisiert werden; das normale Pferdeserum hat an und für sich schon bei Verwendung von großen Dosen sowohl bakterizide und agglutinierende wie giftparalysierende Eigenschaften.

Das Pariser Pestserum besitzt keine stärkeren antitoxischen, sondern im wesentlichen nur bakterizide Eigenschaften; dies geht nach Kolle schon daraus hervor, daß es beim pestkranken Menschen wie beim pestkranken Tier dann, wenn deutliche Vergiftungserscheinungen, wie schweres Ergriffensein, Mattigkeit u. a. vorliegen, diese auf Vergiftung beruhenden Erscheinungen nicht zu beseitigen imstande ist. Wenn das Serum überhaupt noch wirksam ist, so wirkt es durch Vernichtung der im Blute kreisenden oder in Geweben vorhandenen Pestkeime und führt so dem Körper noch mehr Gifte zu, ist also eher schädlich als nützlich, wie dies auch Otto beobachtet hat.

Bakteriolysine.

Nach Kolle lassen sich spezifisch bakterizide (bakteriolytische) Stoffe in ganz analoger Weise wie beim Pfeifferschen Choleraversuch im Peritoneum von Versuchstieren demonstrieren. Wenn man Meerschweinchen oder Ratten 1—2 ccm Pestserum subkutan und nach 24 Stunden 2—3 Oesen in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmter, wenig virulenter Pestbacillen in das Peritoneum injiziert, so sieht man im hängenden Tropfen des mit Kapillaren aus der Bauchhöhle 3—4 Stunden nach der Injektion entnommenen Exsudates die Bacillen in voller Auflösung. Die Mehrzahl derselben ist gequollen, viele völlig wie zerfressen, sie haben Kugelgestalt angenommen, das Vier- bis Fünffache der normalen Größe, und stellen oft kaum noch färbbare Schatten dar, die erst bei längerer Färbung als umgewandelte Pestbakterien zutage treten. Bei den Kontrolltieren, die mit normalem Serum behandelt werden, fehlt dieses Phänomen. Bei diesen findet man im Exsudat wohlerhaltene Pestbacillen, die sich von Stunde zu Stunde vermehren, während bei den Serumtieren das Exsudat nach 24 Stunden völlig steril werden kann. Später kann es dann auch bei diesen Tieren wieder zu einer Vermehrung der Bacillen kommen und der Tod der Tiere an Pest erfolgen; nach Erschöpfung des Körpers und Verbrauch der Bakteriolysine im Serum vermehren sich die noch nicht vernichteten Keime wieder und führen den Tod herbei; dieser tritt oft ziemlich spät, manchmal erst nach 5—7 Tagen ein. (Skschivan beobachtete in solchen protrahierten Fällen Periorchitis und geschrumpftes hartes Netz bei wenig oder gar nicht vergrößerter Milz.) Auch bei aktiv immunisierten Tieren, besonders bei Ratten, die schon mehrere subkutane Injektionen lebender Pestbacillen überstanden haben, sind die bakteriolytischen Stoffe nachweisbar; bei der Injektion von wenig virulenten Pestkulturen in das Peritoneum tritt Auflösung und Abtötung ein.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß die Wirkung des Pestserums offenbar nicht allein auf dem Vorhandensein von Bakteriolysinen beruht, stellten Kolle & Hetsch weitere Versuche an, inwieweit das Pestserum sich in seinen anderen Eigenschaften verhält im Vergleich zu den rein bakteriziden Seris, dem Cholera- und Typhusserum, bei denen die bakteriziden Eigenschaften sich nicht nur im Tierversuche, sondern auch in vitro feststellen lassen. Aber bei den Versuchen

in vitro und der Versuchsanordnung von E. Neisser & Wechsberg ließ sich keine bakterizide Wirkung feststellen, obwohl zur Komplementierung der Ambozeptoren des Pestserums ganz frisches normales Serum der verschiedensten Tierarten benutzt wurde. Dieselben negativen Resultate beobachteten Jatta & Maggiora.

Nach Kolle & Hetsch findet zwar eine Bindung statt, aber keine quantitative, auch eine völlige Absättigung aller Ambozeptoren tritt nicht ein, bei abgetöteten Kulturen trat eine Bindung überhaupt nicht ein. Trotz vielfacher Modifikationen bei diesen Bindungsversuchen gelang es nicht, ähnliche Gesetzmäßigkeiten aufzudecken, wie sie bei den rein bakteriziden und auch bei den antitoxischen Serumarten so sicher nachzuweisen sind. Dieselben Unregelmäßigkeiten, die bei den Versuchen von Kolle und seinen Mitarbeitern bei den Versuchen über die Wertbestimmung des Pestserums im Tierversuch zutage traten, zeigten sich auch bei den Bindungsversuchen (vgl. hierzu Vay, S. 280 sowie Jatta und Maggiora, S. 284). Aus diesen Gründen kann man nach Kolle das Pestserum weder zu den antitoxischen noch zu den rein bakteriziden rechnen; die Wirksamkeit beruht möglicherweise neben Bakteriolysinen auf Stoffen, deren biologische Charaktere mit unseren jetzigen Methoden nicht näher bestimmt werden können, ähnlich wie das auch beim Milzbrand und dem Rinderpestserum der Fall ist. Diese Sera werden nach Kolle zutreffender als „antiinfektiöse“ bezeichnet.

Opsonine und bakteriotrope Stoffe.

Nach Markl tritt unter dem Einfluß des Immunserums nach 30 Minuten reichliche Leukocytose auf und die Pestbacillen werden von den Phagocyten aufgenommen; die noch freiliegenden Bacillen sind agglutiniert und um die Leukocyten gruppiert. Eine Stunde nach der Seruminjektion waren im Peritonealexsudat der Meerschweinchen extracellulär keine Bacillen mehr nachweisbar und die vom Exsudat angelegten Strichkulturen blieben entweder steril oder lieferten nur vereinzelte Kolonien; bei den Kontrolltieren ohne Serum kam es wohl zu leichter Leukocytose, aber die Bacillen lagen extracellulär und Strichkulturen auf Agar wuchsen üppig. Wie weitere Versuche an Ratten unter Verwendung von Peststämmen verschiedener Virulenz zeigten, werden vollvirulente Pestbacillen durch Einwirkung des Immunserums von Phagocyten aufgenommen, während avirulente Bacillen ohne Intervention der Phagocyten in der Bauchhöhle aufgelöst werden; in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen verhalten sich Kulturen von mittlerer Virulenz. Ausschlaggebend ist der Grad der Immunität bzw. das Verhältnis zwischen dem Immunitätsgrade und der Virulenz der angewandten Kultur, oder die relative Widerstandsfähigkeit des Organismus. Ist die Widerstandsfähigkeit im gegebenen Falle groß, so kommt es vorwiegend zur Auflösung von Bacillen, ist sie gering, dann prävaliert die Phagocytose. Kolle konnte diese Beobachtungen Markls bestätigen. Nach Löhlein wurden nicht nur schwachvirulente, sondern auch hochvirulente Pestbacillen in vitro durch sorgfältig gewaschene weiße Blutkörperchen der empfänglichen Versuchstiere, der Meerschweinchen und Ratten, aufgenommen; die Phagocytose war nicht abhängig von der opsonischen Einwirkung normaler oder spezifischer Sera, doch wurde in Uebereinstimmung mit Markl die stärkste Entwicklungshemmung da beobachtet, wo Immunserum und Leukocyten zusammen wirksam waren; eine völlige Vernichtung der in diese Mischung eingebrachten Keime trat aber nicht ein. Bei Injektion von Pestbacillen in die Bauchhöhle von Ratten oder Meerschweinchen beobachtete man zunächst ein rasches Verschwinden aller zelligen Elemente, sowohl der tierischen wie der bakteriellen; eine Auflösung

der Keime ließ sich dabei nicht nachweisen. Eine sehr große Zahl der Keime fand sich in großen einkernigen Zellen des Netzes eingeschlossen, andere an den verschiedenen Teilen der Bauchwände. Bei länger überlebenden Tieren fand sich nach Ablauf dieser „negativen Phase" ein mehr oder weniger lebhaftes Zuströmen von Leukocyten in die Bauchhöhle und ferner das Auftreten von Pestbacillen, die sich morphologisch deutlich von den injizierten unterschieden; sie waren im Gegensatz zu den ersteren, die außerordentlich klein und fast kugelig gestaltet sind, breiter und vor allem länger, deutlich stäbchenförmig und zeigten schon bei Anwendung der gewöhnlichen Färbemittel sehr deutliche breite Kapseln. Diese Pestbacillen der „zweiten Generation" wurden von den polynukleären Leukocyten nicht mehr aufgenommen oder doch in verschwindend geringem Maße; sie vermehrten sich unaufhaltsam bis zum Tode der Tiere. Ueber die Ursache des Ausbleibens der Phagocytose sind die Versuche nicht abgeschlossen worden; eine Schädigung der Leukocyten liegt nicht vor, da doch in der Bauchhöhle der Meerschweinchen kurz nach Injektion von Pestserum Phagocytose der Keime zweiter Generation neben deutlicher Agglutination festgestellt werden konnte.

Nach Zlatogoroff zeigte das Pestserum, mit Pestkultur vermengt und dann in die Bauchhöhle des Tieres injiziert, hier das Pfeiffersche Phänomen; vor der Kultur intraperitoneal injiziert, rief es lebhafte Phagocytose von Pestmikroben hervor, ohne die Pfeiffersche Reaktion zu geben; ebensowenig wurde unter diesen Bedingungen Phagocytose nach intraperitonealer Injektion anderer Mikroben beobachtet. Nach Wadoux steht die Phagocytose in vivo in direktem Verhältnis zur Menge des zugeführten Serums.

Horiuchi hat neure Studien über die Phagocytose der Pestbacillen durch spezifisches Immunserum angestellt und dabei gefunden, daß beim Zusatz künstlicher Immunsera zu Leukocyten homologer Tierarten bei den „schleimig gewachsenen" (siehe Kapitel II) Pestbacillen gute Phagocytose eintritt, aber noch besser bei den „nichtschleimig" gewachsenen. Bakterizide Kraft konnte er übrigens weder im Serum künstlich noch im Serum natürlich immuner Tiere nachweisen. Bei nicht homologem Serum und Leukocyten waren auch die Resultate der Phagocytose schwankend. Horiuchi empfiehlt daher bei der menschlichen Serumtherapie Verwendung von Heilseris, die nicht etwa an und für sich schon die menschlichen Leukocyten paralysieren. Er fand auch komplementbindende Antikörper im Immunserum, aber nur regelmäßig bei Verwendung „schleimiger Pestbacillen".

Fornario (s. Kap. IV) konnte bei der rektalen Immunisierung von Tieren nach der ersten Impfung im Blutserum eine starke opsonische negative Phase beobachten, die sich nach jeder weiteren Impfung in immer geringerem Grade wiederholte. Der opsonische Index war bei den geimpften Tieren immer höher als bei den nicht immunisierten.

Antiaggressine.

In der Bauchhöhle von Meerschweinchen, die mit Pestserum vorbehandelt waren, sah Horiuchi gute Phagocytose. Bei den natürlich resistenten Katzen verlief die Phagocytose in ähnlicher Weise. War aber die Bakterienmenge zu groß, so war trotz Seruminjektion keine Phagocytose zu erzielen, ein Phänomen, das Horiuchi mit der Gegenwart von „Aggressinen" erklärt. Daher empfiehlt er Herstellung „Antiaggressin" enthaltender Pestsera. Wenn bisher das Antipestaggressinserum (Hueppe & Kikuchi) keine genügende therapeutische Wirksamkeit gezeigt habe, so beruhe das wahrscheinlich darauf, daß es zugleich nicht genügend „Opsonin" enthalte. Kikuchi berichtet übrigens, daß er von Kaninchen nach Vorbehandlung mit

„Aggressinen" ein Serum gewonnen habe, das in der Dosis 0,5 bis 1,0 ccm Meerschweinchen und Ratten gegen die tödliche Pestinfektion schützte.

Komplementbindende Antikörper.

Auch komplementbindende Antikörper fand Fornario sowohl nach gastraler als auch nach rektaler Immunisierung im Blutserum der Tiere. Schon eine einmalige Gabe führte die Bildung dieser Stoffe herbei, auch bei Tieren, die einer folgenden subkutanen Infektion nicht widerstanden. Vay konnte im Pestserum komplementbindende Antikörper nur nachweisen, wenn er das Antigen durch Mazeration der getrockneten Pestbacillen gewann. Er behandelte Pestsera teils mit getrockneten und erhitzten, teils mit frischen Pestbacillen und prüfte dann

1. den Gehalt an Ambozeptoren im Komplementbindungsversuch,
2. die Wirksamkeit des Serums im Tierversuch.

Mit Hilfe der Komplementbindung ließ sich nicht feststellen, ob der bakteriolytische Ambozeptor aus dem Serum verschwunden war, obgleich die Tierversuche ergaben, daß die Wirksamkeit des Serums durch Zusatz getrockneter Pestbacillen verringert war.

Damperoff untersuchte verschiedene Pestsera mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion. Als Antigen verwendete er teils Pestbacillenaufschwemmung, teils Bacillenextrakt. Die Komplementbindungsreaktion ergab ziemlich konstante und sichere Resultate. Der Heilwert eines Serums stand aber mit dem komplementbindenden Titer nicht im Zusammenhang.

Polyvalenz.

Bei der günstigen Wirkung mancher multivalenter Sera, z. B. des Schweineseuchenserums, die nach v. Wassermann & Bruck in dem außerordentlich verschiedenartig gebauten Rezeptorenapparat dieser Bakterien ihre Ursache hat, wurde von Hetsch & Rimpau versucht, statt des seitherigen univalenten ein multivalentes Pestserum herzustellen durch Immunisierung von 2 Pferden mit 24 bzw. 19 verschiedenen Stämmen. Die Prüfung des Pestserums auf seinen Schutzwert erfolgte an Ratten, die Infektion (Schwanzwurzelstich) geschah gleichzeitig mit der Seruminjektion (intraperitoneal). Da durch Verschiedenheiten in der individuellen Disposition der einzelnen Tiere viele Unregelmäßigkeiten vorkommen, so waren zur sicheren Beurteilung sehr große Versuchsreihen unerläßlich; im ganzen wurden 1011 Ratten bei den Versuchen verwendet. Die multivalenten Pestsera zeigten in Tierversuchen an Ratten keinen besseren Erfolg als die univalenten; ferner fand sich, daß das mit einem Peststamm hergestellte univalente Serum multivalente Eigenschaften hat, indem es auf die verschiedensten Peststämme (im ganzen 43) gleichmäßig wirkt. Die Pestbacillen besitzen also im Gegensatz zu den Schweineseuchebakterien einen sehr gleichmäßig gebauten Rezeptorenapparat. Dementsprechend wirkten die univalenten Sera, das Berner Serum, wie das Pariser und das Berliner Serum, völlig gleich. Ganz ebenso verhielt sich die agglutinierende Wirkung des Serums, wie Otto (s. Anm. S. 161) bei der Prüfung zahlreicher Pestkulturen feststellte und auch bezüglich der Heilwirkung leistete das multivalente Pestserum im Tierversuche nicht mehr als das univalente. Die vielfachen Mißerfolge des Pestserums im Tierversuch und beim Menschen sind nach Hetsch & Rimpau also nicht durch die immunisatorische Verschiedenheit der Pestbacillen oder durch den Mangel an Ambozeptoren für die verschiedenen Pestbacillen bedingt, sondern wahrscheinlich durch das individuell verschiedene Reaktionsvermögen des einzelnen Organismus und dessen Fähigkeit, das Serum auszunützen. Man wird also bei der Herstellung des Pestserums wie bisher sich bemühen, die Immunität der Tiere durch Vorbehandlung zuerst mit abgetöteten, dann mit steigenden Dosen lebender Pestagarkulturen eines hochvirulenten Stammes, welche intravenös in 8—12-tägigen Zwischenräumen injiziert werden, möglichst hoch zu treiben. Ein solches Serum besitzt zwar geringe Heilkraft, aber ausgesprochenen Schutzwert.

Die geringe Wirkung des Pestserums kann auch darauf beruhen, daß die Ambozeptoren des vom Pferd gewonnenen Serums nicht die passenden Komplemente im Körper des Menschen finden. Dafür sprechen die Versuche von Kolle, Hetsch & Otto, nach denen ein Serum von Meerschweinchen, die aktiv immunisiert worden waren und wiederholte Infektionen mit großen Dosen virulenter Pestbacillen überstanden hatten, bei Ratten und Mäusen gar keine Heil- und Schutzwirkung, dagegen bei Meerschweinchen eine geringe, aber deutliche Wirkung zeigte, die derjenigen des höchstwertigen Pferdeserums nicht nachstand. Wahrscheinlich werden also die Ambozeptoren des Meerschweinchens nur im Meerschweinchen, aber nicht bei Ratten und Mäusen genügend komplettiert.

Organotherapie.

Mallannah machte therapeutische Versuche mit Organen von Tieren, die längere Zeit mit abgetöteten Kulturen vorbehandelt und mit einer großen Dosis virulenter Kultur nachgeprüft worden waren. Wenn die Tiere sich von diesem Eingriff erholt hatten, was meist nach 15 Tagen der Fall war, wurden sie getötet, die Organe (Drüsen, Leber, Milz und Nebennieren) herausgenommen, steril zerrieben und bei 47° 3—6 Tage lang über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet; das trockene Material wurde dann zu feinem Pulver zerrieben. Zur Prüfung der Wirksamkeit wurden Tiere mit Pest infiziert und dann mit abgestuften Mengen des Organpulvers behandelt. Bei grauen Ratten war bei subkutaner und Hauttaschenimpfung, bei weißen Ratten und Meerschweinchen bei kutaner Impfung in 50—75 Proz. der Fälle Erfolg zu verzeichnen, dagegen niemals bei subkutaner Impfung der weißen Ratten und Meerschweinchen, wahrscheinlich infolge der größeren Empfindlichkeit dieser Tiere. Die verwendete Dosis des Impfpulvers betrug bei grauen Ratten mindestens 100 mg, bei weißen Ratten und Meerschweinchen mindestens 150 mg, von einem mittelgroßen Kaninchen können etwa 28 g Organpulver gewonnen werden.

Chouroupoff hat Untersuchungen über den Gehalt der Organe und Körpersäfte an Immunstoffen bei gegen Pest immunisierten Pferden angestellt und dabei gefunden, daß einen nennenswerten Gehalt an Schutzstoffen nur Leber und Milz sowie in geringerem Grade noch die pericardiale Flüssigkeit besitzen. Bei allen anderen Organen (Lunge, Nieren, Gehirn, Knochenmark, Muskeln, Urin, Eierstock, Bronchialdrüsen, Blutkörperchen) starben sämtliche Tiere, wenngleich zum Teil auch später als die Kontrollen. Die Säfte wurden durch Auspressen der einzelnen, steril entnommenen Organe gewonnen. Die längere Fütterung von Mäusen mit der Milch einer immunisierten Ziege schützte diese nicht gegen die folgende Pestinfektion, ebensowenig die subkutane Injektion der Milch. Ihr Gehalt an spezifischen Antikörpern ist demnach gering.

VI. Haltbarkeit des Pestserums.

Die Erfahrungen, welche man mit dem Pestserum als auch mit anderen Seris bei ihrer Verwendung in den Tropen (z. B. dem Diphtherieserum, R. Otto, Arch. f. Sch.- u. Tr.-Hyg., 1907) gemacht hat, lassen darauf schließen, daß die spezifisch wirksamen Stoffe des Serums ziemlich widerstandsfähig sind. Chouroupoff prüfte den Einfluß von Belichtung, Kälte, Erwärmung und Alter auf das Serum mit folgendem Ergebnis:

Einwirkung von	Schutzwirkung (Mäuse)	Agglutination	Präzipitation	Aussehen
1. Licht (keine Wärme) nach 2 Wochen	erheblich —	erheblich —	erheblich —	
„ 2 Monaten	noch in geringem Grade +	völlig —	völlig —	unter Entfärbung starker Niederschlag
2. Kälte, 3 Monate bei −15° bis −24° C	keine Schädigung der Wirksamkeit			

Einwirkung von	Schutzwirkung (Mäuse)	Agglutination	Präzipitation	Aussehen
3. Wärme				
dreimalige Erwärmung $1^1/_4$ Std. auf 45° C	kein Einfluß	sinkt stark	ganz —	
dreimalige Erwärmung $1^1/_4$ Std. auf 50—55° C	noch +	ganz —	ganz —	
dreimalige Erwärmung $1^1/_4$ Std. auf 65° C	zum größten Teil —	völlig —	völlig —	Entfärbung und Trübung

4. Alter: 11 Jahre altes Serum war ganz unwirksam (nach Ansicht Chouroupoffs Schädigung infolge des Zusatzes von $^1/_2$ Proz. Phenol zwecks Konservierung). Auch längere Aufbewahrung bei Zimmertemperatur wirkte nachteilig. Dagegen erwies sich 6 Jahre altes (an 3 aufeinanderfolgenden Tagen $^1/_2$ Stunde auf 55° C erhitztes und dann kühl und unter Luftabschluß aufbewahrtes) Serum noch unvermindert wirksam.

VII. Spezifische Pestantikörper im menschlichen Blutserum, speziell bei pestinfizierten und pestimmunen Menschen.

Agglutinine.

Im Blutserum von Pestkranken und -rekonvaleszenten sind Agglutinine nachweisbar. Diese Eigenschaft kann, wie früher auseinandergesetzt ist, unter Umständen diagnostisch von Wert sein. Die agglutinierenden Substanzen sind meist nur in geringer Menge vorhanden (Verdünnungen 1:5 bis 1:10); stärker wirksames Serum ist selten. Nach einer Beobachtung der Deutschen Kommission zeigte das Serum von Personen, welche drei Wochen vorher mit dem Haffkineschen Vaccin geimpft worden waren, keine Spur einer agglutinierenden Wirkung. Zabolotny fand bei solchen Geimpften ganz schwache Agglutination, weit schwächer als nach Ueberstehen einer natürlichen Infektion; Strong konnte im Serum der mit der abgeschwächten Kultur Ma V vaccinierten Menschen Agglutinine nachweisen.

Bakteriolysine.

Row hat gezeigt, daß das Serum von Pestkranken und Pestrekonvaleszenten auf Pestbacillen „lysogene“ Wirkungen ausübt, die man zu diagnostischen Zwecken benutzen kann (s. Kap. III). Die lysogene Wirkung des Serums beruht auf zwei Körpern, Ambozeptor und Komplement. Neben der Bakteriolyse beruht die Rowsche Reaktion zum Teil sicher auch auf Opsoninwirkung des Serums. Strong konnte mit dem Serum der von ihm Geimpften (s. oben) im Tierversuch eine deutliche Schutzwirkung ausüben.

Opsonine.

Weinstein hat sich speziell mit dem Studium der Opsonine des menschlichen Serums gegenüber dem Pestbacillus beschäftigt. Er konnte im menschlichen Normalserum ein spezifisches Opsonin gegenüber dem Pestbacillus nachweisen. Weitere Untersuchungen ergaben, daß der Gehalt an Opsonin („opsonischer Index“) beim Pestkranken sehr stark sinkt und daß dieses Sinken früher auftritt, als Pestbacillen vom Kranken in Reinkultur gezüchtet werden können und viel früher

als die spezifische Agglutination bemerkbar wird. Nach Injektion vom Pestserum steigt der opsonische Index sehr schnell hoch. Dieses Steigen ist beim Kranken viel höher als beim Gesunden. Nach überstandener Pestinfektion (resp. nach aktiver Immunisierung) bleibt der opsonische Index längere Zeit hoch als bei passiver Immunisierung durch Serumeinspritzung. Vor der Seruminjektion fanden sich in den Präparaten viel mehr nichtphagocytierte Bacillen als nach der Einspritzung. Das Erwärmen auf 60° während 1 Stunde erniedrigte den opsonischen Index eines Kranken sehr wenig, dagegen vernichtete es die opsonische Wirkung des Blutserums Gesunder bis auf Spuren. Diesem Umstande schreibt Weinstein besonderen diagnostischen Wert zu. Bei Pestrekonvaleszenten war das entsprechende Opsonin konzentrierter als dasjenige eines Gesunden.

Strong fand im Serum der mit der avirulenten Kultur Ma V von Kolle & Otto immunisierten Menschen gleichfalls Opsonine.

Komplementbindende Antikörper.

Solche fand Moses unter 38 Pestfällen 25mal. Umgekehrt konnte er bei 2 Kranken Pestantigen nachweisen. Die Blutentnahme erfolgte in der Mehrzahl der Fälle am 5. Krankheitstage.

Komplementbindende Antikörper fand auch Strong in dem Blute seiner Vaccinierten.

Ueber die

conjunctivale und kutane Reaktion

bei Pestkranken wurde bereits in Kap. III berichtet.

C. Kombinierte Immunisierung.

(Simultanmethode.)

Das kombinierte Verfahren ist zuerst von Calmette & Salimbeni, später von Shiga, Besredka, Kolle & Otto, Gosio, Jatta & Maggiora empfohlen worden.

Zur Herstellung eines Impfstoffes nach Shiga werden von einer dreitägigen Agarkultur die ganzen Kolonien = 3 Oesen abgeschabt, im Mörser zerrieben und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so daß 1 ccm 1 Oese enthält. Die Aufschwemmung wird 30 Minuten lang auf 60° C erwärmt, Karbolsäure bis 0,5 Proz. zugesetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Um die infolge der schweren Resorbierbarkeit der Bakteriensubstanz eintretende hochgradige Infiltration zu vermeiden, wird zum Impfstoff Pestserum in der gleichen Dosis zugesetzt. Bei der ersten Impfung wird Impfstoff und Immunserum āā 0,6—1,0 ccm eingespritzt; nach einigen Tagen, wenn die Reaktion verschwunden ist, folgt die zweite Impfung mit Impfstoff allein 0,6—1,0 ccm. Bei sämtlichen Geimpften war die lokale und allgemeine Reaktion ganz leicht. Je nach dem Grade der Gefährlichkeit empfiehlt Shiga noch größere Dosen des Impfstoffes zu geben oder dreimal mit steigender Dosis zu impfen.

Der Impfstoff nach Besredka ist die Mischung einer Aufschwemmung einer 1 Stunde auf 60° erhitzten Pestkultur in physiologischer Kochsalzlösung mit Pestserum; dadurch werden die Pestbacillen agglutiniert und sinken zu Boden. Diese agglutinierten Bakterien sollen dann von den Resten des ihnen noch anhaftenden Serums durch mehrfaches Auswaschen mit physiologischer Kochsalz-

lösung befreit werden. Mit den so gewaschenen agglutinierten Bakterien konnte bei Tieren eine aktive Immunität von langer Dauer (bis zu $5^1/_2$ Monaten) erzielt werden, die angeblich bereits nach 48 Stunden eintrat, also wohl als kombinierte aufzufassen ist. Auch die Empfänglichkeit der behandelten Tiere war in der Zeit bis zum Eintritt der Immunität nicht erhöht. Die Impfung mit diesen „Serumvaccins" rief keinerlei stürmische oder beängstigende Krankheitserscheinungen hervor und es traten im Blute der geimpften Tiere reichlich spezifische Antikörper auf. Diese Serumvaccins sind nach Besredka lange Zeit wirksam und haltbar.

Bei den Tierversuchen von Kolle & Otto gab die kombinierte Anwendung von Serum und abgeschwächter Kultur Ma V ausgezeichnete Resultate.

Auch das Impfverfahren nach Gosio (zitiert nach Wassermann & Leuchs) ist als kombiniertes aufzufassen, da es ähnlich wie Besredka mittels hochwertigen Serums die Pestbacillen zunächst niederschlägt. Die durch Serum agglutinierten Bakterien werden später auf 65° C eine Stunde erhitzt, so daß mit der Erhaltung spezifischer Antikörper zu rechnen ist.

Jatta & Maggiora haben die Wirksamkeit des Gosioschen Impfstoffes erwiesen und zugleich eingehende Versuche über die kombinierte Immunisierung angestellt. Im Gegensatz zu Vay, der aus seinen Versuchen schließt, daß die immunisierenden Eigenschaften des Pestserums durch die Behandlung mit Pestbacillen abgeschwächt werden, ergaben die Versuche von Jatta & Maggiora an Ratten, daß der Impfschutz in derselben Zeit eintrat wie bei der Serumeinspritzung allein, daß also die Wirkung des Serums durch die Berührung mit den abgetöteten Kulturen nicht beeinträchtigt oder aufgehoben wird; ferner war auch ein länger dauernder aktiver Schutz bei den Tieren zu beobachten. Auch wenn das Serum 24 Stunden mit dem Impfstoff in Berührung gewesen war, hatte dieser noch immunisierende Wirkung; dasselbe war der Fall, wenn zunächst das Serum und 24 Stunden darauf der Impfstoff injiziert wurde. Demnach beeinträchtigen die beiden Stoffe, Serum und Impfstoff, weder bei längerer Berührung in vitro noch im Tierkörper ihre gegenseitige Wirkung. Auch Kolle & Hetsch haben (s. S. 278) bei der Sättigung toter Pestkulturen mit Pestserum keine Abnahme des Wertes des Serums gefunden; es trat dabei keine Bindung der Ambozeptoren ein, während dies bei lebenden virulenten Kulturen in gewissem Grade stattfand. Für die Praxis kann daher auf Grund dieser Laboratoriumsversuche die kombinierte Immunisierung empfohlen werden und unter Umständen in Betracht kommen, da gleichzeitig ein rascher passiver Impfschutz durch das Serum und ein langdauernder aktiver durch den Impfstoff erzielt wird.

VI. Epidemiologie.

1. Pestherde.

Die europäischen Pestepidemien aller Jahrhunderte lassen sich mit Sicherheit sämtlich auf den Orient zurückführen, wo sie — wie wir jetzt wissen — immer von einer Reihe endemischer Herde aus zur Ausbreitung gelangen. Wir nehmen zurzeit 5 verschiedene Dauer-

herde der Pest an, an denen sich die Seuche fortdauernd unter bestimmten Nagetieren hält; vier dieser Herde liegen in Asien, einer in Afrika (s. Karte).

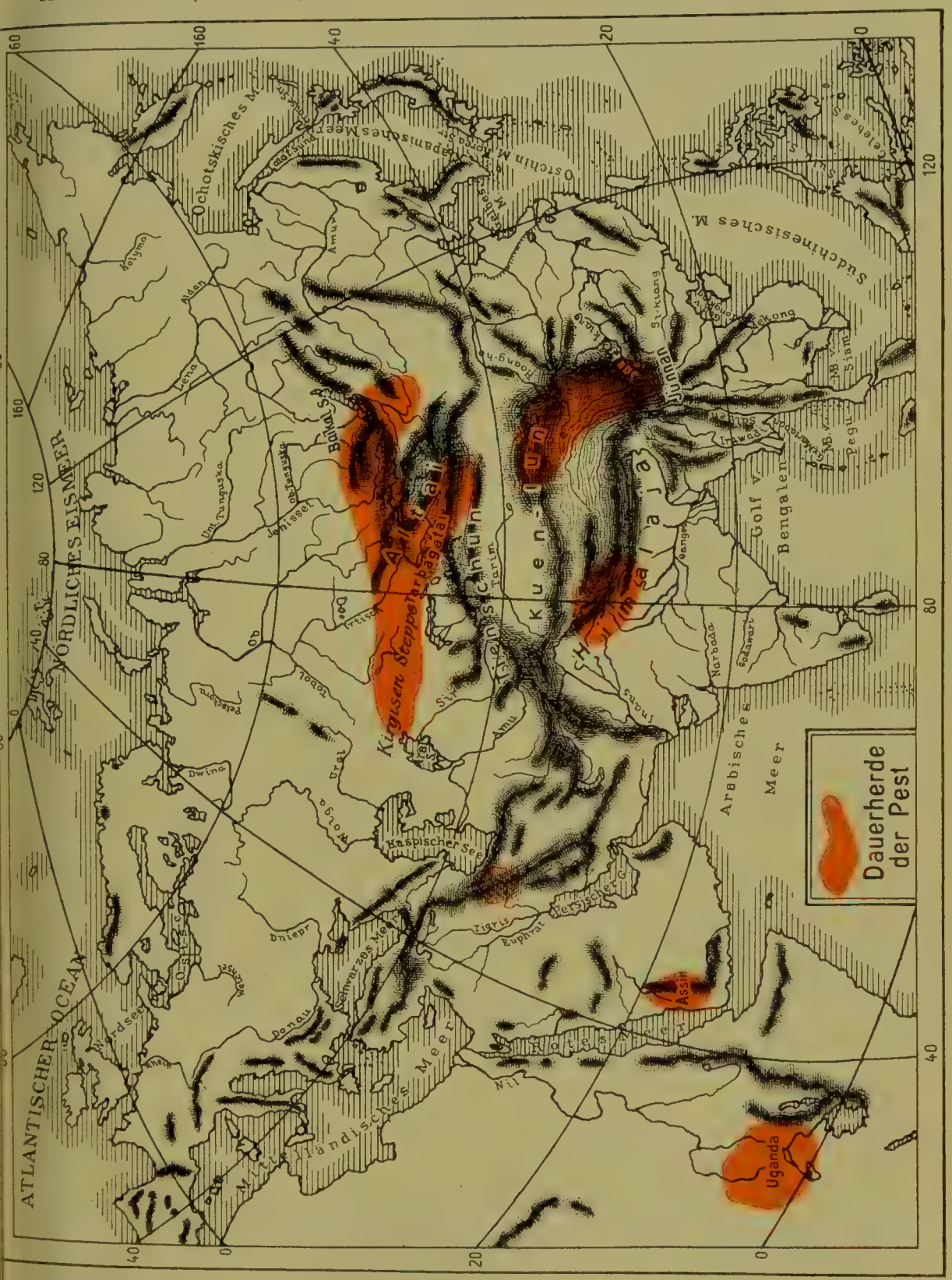


Fig. 9.

Die eigentliche Heimat der Pest scheint Zentralasien zu sein, wo sie an 3 verschiedenen Punkten, die mit dem mittelasiatischen Hochgebirge im Zusammenhang stehen, vorgefunden wird. Der erste

Herd ist im Kwen-Lün-Gebirge und dem östlichen Himalaya gelegen. Mit ihm steht der Pestausbruch in der chinesischen Provinz Yünnan und in Hongkong (1894) in Verbindung. Ein zweiter Herd ist in den südwestlichen Abhängen des Himalaya zu suchen, von wo wahrscheinlich die Bombayer Epidemie (1896) ihren Ausgang nahm. Auch die Pestfälle in Persien, in Samarkand und am Schwarzen Meer stehen vielleicht mit ihm in Verbindung, wenngleich manche Autoren noch einen besonderen Herd im vorderasiatischen Hochgebirge (Nordpersien) bzw. in Mesopotamien anzunehmen geneigt sind.

Ein dritter Pestherd liegt am Nordrande des mittelasiatischen Hochplateaus in der nördlichen Mongolei und in den Kirgisensteppen. Im Zusammenhang mit diesem Herde steht die letzte Lungenpestepidemie in der Mandschurei im Winter 1910/11. Der vierte asiatische Herd findet sich in dem an der Westseite Arabiens, südlich von Mekka hinziehenden Gebirgslande Assir. Der fünfte Pestherd schließlich liegt im Innern Afrikas. Er wurde von R. Koch und Zupitza in Uganda (Britisch Ostafrika) im Quellgebiet des weißen Nil festgestellt, von wo aus bereits eine Verschleppung nach dem in deutschem Besitz befindlichen Kisiba erfolgt ist. Auf diesen Herd sind wahrscheinlich die früheren Epidemien in Aegypten zurückzuführen.

Der Pestherd in den südwestlichen Abhängen des Himalaya umfaßt die beiden in den Ausläufern dieses Gebietes gelegenen Distrikte der Nordwest-Provinzen „Britisch Gharwal“ und „Kumaon“, ein von sehr tiefen Einschnitten durchzogenes, überaus wildes, von etwa einer Million Seelen bewohntes Gebirgsland. Seit Jahrzehnten sind in diesen Gebieten epidemische Ausbrüche einer Krankheit erfolgt, welche als Mahamari, die „große Krankheit“ oder als Phutkiya-Rog, „Beulenkrankheit“ bezeichnet wird, und die zweifellos mit der Pest identisch ist. Von 1823 bis 1897 wurden von den englischen Aerzten 30 größere oder kleinere Epidemien beobachtet; nach A. Hirsch unterliegt es aber keinem Zweifel, daß die Seuche weit über das Jahr 1823 zurückreicht. Viele dieser Epidemien waren ähnlich wie der schwarze Tod des Mittelalters durch das Auftreten von Lungenpest charakterisiert. Bei verschiedenen Seuchen war ein auffallendes Sterben der Ratten bemerkbar. Die Deutsche Kommission nahm daher an, daß diese Tiere auch an der Erhaltung der Pestbacillen in diesen endemischen Herden wesentlich beteiligt sind. Diese Ansicht findet eine wesentliche Stütze in der schon erwähnten und später näher besprochenen Beobachtung, daß bei den Ratten eine chronische Form der Pest vorkommen kann. Auf diese Weise können sich die Pestkeime lange im Tierkörper lebensfähig erhalten und von Zeit zu Zeit wieder eine Epidemie unter den Ratten hervorrufen. Die Seuche bleibt dann in dem überaus zerklüfteten Gebirgslande durch allmähliche Verschleppung des Krankheitskeimes von einer Rattenkolonie zur anderen auch ohne Beteiligung der Menschen lange erhalten. Die Beobachtung, daß der Ausbruch der Mahamari an einem Orte nicht selten eine Auswanderung der zuerst heimgesuchten Ratten vorangegangen ist, weist auf die Möglichkeit derartiger Verschleppung hin. In ähnlicher Weise hält sich die Pest unter Ratten oder anderen Nagetieren in den übrigen Herden in den Gebirgen Zentralasiens und Arabiens, sowie in den dichten Hainen im Quellgebiet des weißen Nils.

Von großer Bedeutung ist der in der Mongolei bzw. den Kirgisensteppen gelegene Herd, auf den zuerst im Jahre 1895 die Beobachtungen der russischen Aerzte Bieliavsky & Reschetnikoff über die Tarabaganenpest hingewiesen haben. In dem zentralasiatischen Hochgebirge und den ausgedehnten, dem Baikalgebirge angrenzenden Steppen und in Westsibirien kommt eine Tierart, der Tarabagan (Arctomys bobac), in großen Mengen vor. Er hat die Gestalt des Murmeltieres, ist aber etwa $^1/_3$ kleiner und heller, mehr gelblich gefärbt. Die Tiere werden wegen ihres Fleisches und ihres Pelzes eifrig gejagt. Sie leben in großen Familien wie das Murmeltier im Gebirge oder auch in metertiefen Bauen, über denen sie wie der Maulwurf Hügel aufschütten, und von denen

sie sich nur ungern weit entfernen. Fast in jedem Jahre, hauptsächlich im Spätsommer bzw. Herbstanfang herrscht unter diesen Tieren, begünstigt durch Trockenheit und vielleicht den dadurch bedingten Futtermangel, eine von den Eingeborenen als Tarabaganenpest bezeichnete Seuche. Von derselben befallene Tiere werden apathisch und lassen sich leicht fangen; sie erliegen der Krankheit stets. Wie Favre berichtet, vermeiden die Eingeborenen das Abhäuten und Verzehren kranker Tarabaganen und hüten sich vor der Berührung aller solcher Tiere, die in der Axillar- oder Inguinalgegend Bubonen aufweisen. Während Wölfe und Hunde solche Kadaver ohne Nachteil fressen, kann der Mensch durch Kontakt mit denselben oder auch mit den kranken Tieren sich anstecken und die als unheilbar geltende Krankheit soll sich dann leicht durch Kontakt auf andere Menschen verbreiten. Die Symptome der Krankheit sind: hohes Fieber, Kopfschmerz, zuweilen blutig gefärbter Lungenauswurf, schmerzhafte Anschwellung der Achsel- und Leistendrüsen; fast stets verläuft die Krankheit tödlich. Ganze Ortschaften der eingeborenen Bevölkerung sollen schon zugrunde gegangen sein. Die erfahrenen Steppenbewohner flüchten sich bei derartigen Erkrankungen meistens und kehren erst nach langer Zeit wieder in ihre Behausungen zurück. Nach Skschivan kommen solche Epidemien auf dem ganzen Gebiete des ostasiatischen Plateaus von Sibirien durch die ganze Mongolei bis nach Tibet vor. Aus weiteren Berichten russischer Forscher (Zabolotny, Rudenko) geht hervor, daß es sich bei dieser Tier- und Menschenkrankheit sicher um Pest handelt. Den endgültigen Beweis hat Zabolotny*) bei der letzten Epidemie in der Mandschurei im Jahre 1910/11 erbracht. Bei pestkranken Tarabaganen, die nur selten gefangen werden, da pestkranke oder der Pest erlegene Tarabagane fast stets von Wölfen gefressen werden, wurde Pestsepsis mit hauptsächlicher Lokalisation in den Lungen festgestellt. Aus den Bubonen und dem Lungensaft wurden typische Pestbacillen mittels Kultur und Agglutination festgestellt. Die Infektion der Tarabaganenjäger erfolgt beim Abhäuten der Tiere. Wenn infektiöses Material in Mund bzw. Nase gelangt, so kommt es zur primären Pestpneumonie von den Mandeln ausgehend, wie mikroskopisch festgestellt werden konnte. Häufig entsteht aber auch Bubonenpest und erst sekundär Lungenpest. Die weitere Verbreitung der Krankheit von Mensch zu Mensch erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Bei dem engen Zusammenwohnen ist die Infektionsgefahr sehr groß, so daß oft in einzelnen Räumen alle Inwohner sterben. Zabolotny konnte mittels Platten die Verspritzung der Pestbacillen auf die Entfernung von $^1/_2$—1 m feststellen. Durch Flüchtlinge wurde die Seuche weiterverbreitet, insbesondere längs der transsibirischen Bahn. Durchweg waren die Fälle Pestpneumonie mit Cervikalbubonen. Die aus dem Lungensaft der Kranken isolierten Kulturen waren sehr virulent und erregten bei Affen, Meerschweinchen und Ratten bei subkutaner Infektion Bubonen und Sepsis, bei intratrachealer Infektion Pestpneumonie, ein Beweis, daß es sich nicht um einen besonderen Lungenpestbacillus handelt. Ratten spielten bei der Epidemie in der Mandschurei keine Rolle.

Während man die genannten fünf Gegenden als „primäre" Dauerherde ansprechen kann, drohen sich zurzeit „sekundäre" Herde auch an anderen Orten der Welt auszubilden. Als besonders gefährdet in dieser Beziehung müssen Indien, Südchina, Südamerika und Aegypten angesehen werden. Hier ereignen sich schon seit einer Reihe von Jahren dauernd Pestfälle, die auf einer allmählich entstandenen Verseuchung der Ratten in diesen Ländern beruhen dürften.

2. Verbreitung der Pest.

Die Verbreitung der Pest erfolgt durch den Menschen und den menschlichen Verkehr einerseits und durch Ratten oder sonstige Nagetiere andererseits.

Ueberall folgt die Pest den großen Handels- und Verkehrsstraßen. Alle Ausbrüche der letzten Jahre deuten besonders auf die Verbreitung durch den Seeverkehr hin, da die ersten Fälle immer in den Seehäfen beobachtet wurden. Daß die Seuche aber auch

*) Nach einem in Dresden 1911 gehaltenen Vortrage.

dem Bahnverkehr folgen kann, hat sich bei der letzten mandschurischen Epidemie gezeigt, welche sich längs der sibirischen Bahn von Mandschouria über Mukden bis nach Tientsin und weiter verbreitete.

Die Beulenpest — abgesehen von der schnell um sich greifenden Lungenpest — breitet sich nach erfolgter Einschleppung zunächst fast immer langsam aus und nistet sich so im Laufe von Wochen und Monaten ganz unbemerkt ein, wenn sie einen günstigen Boden findet und sich selbst überlassen bleibt. Man kann bei jeder Pestepidemie drei Stadien unterscheiden: ein langsames Anschwellen von kleinen Zentren aus, die Akme eines fast allgemeinen Sterbens und ein langsames Abschwellen. Durch dieses charakteristische Verhalten unterscheidet sich die Pest epidemiologisch von anderen Volksseuchen wie Cholera, bei welcher ein explosionsartiges Auftreten zu beobachten ist. Hat sich aber ein Pestherd ausgebildet, so bleibt die Seuche lange, oft Jahrzehnte bestehen, und bietet dann allen Bemühungen, sie auszurotten, Trotz.

Die **Uebertragung von Mensch zu Mensch** kann entweder direkt durch den erkrankten Menschen selbst erfolgen oder indirekt in der Weise, daß die infizierte Wohnung desselben oder infizierte Wäsche- und Kleidungsstücke die Zwischenträger abgeben. Neueren Untersuchungen zufolge ist es weiterhin nicht auszuschließen, daß — wenigstens bei Kranken mit Pestsepsis — die Uebertragung von Mensch zu Mensch auch durch blutsaugende Insekten (Flöhe) erfolgen könnte (s. S. 318).

Was zunächst die direkten Uebertragungen von Mensch zu Mensch betrifft, so sind hierbei die unkomplizierten zur Heilung gelangenden Bubonenfälle wenig gefährlich, auch dann, wenn die Bubonen eitern und aufbrechen, da dieser Eiter meist keine oder wenig lebensfähige Keime enthält. Dafür sprechen die verhältnismäßig seltenen Infektionen unter dem Personal gut gehaltener Pestspitäler und zahlreiche Beobachtungen in modernen Städten zu Epidemiezeiten. In Sydney kam z. B. im Jahre 1900 in 266 Wohnungen (unter 276 Befallenen) nur 1 Pestfall vor, trotzdem sich 47 Todesfälle in den Wohnungen ereigneten. 1901 waren in 124 Wohnungen Pesterkrankungen zu verzeichnen, darunter in 115 nur je 1 Fall trotz 14 Todesfällen (Thompson). Aehnliche Beobachtungen machten Pearse (Kalkutta) und die Indische Kommission (vgl. hierzu „verseuchte“ Wohnungen S. 289).

Infektiös sind dagegen die schweren septikämischen Fälle, wo sekundär die Pestbacillen in das Blut und in alle Organe einwandern und wo die Krankheitskeime noch während des Lebens mit den Exkreten (Sputum, Urin, Faeces) ausgeschieden werden, besonders massenhaft in dem kurz vor dem Tode auftretenden Lungenödem. Während sonst Faeces und Urin nach den Untersuchungen der Indischen Kommission bei der Verbreitung der Pest keine bedeutende Rolle spielen, ist in den Fällen von Lungenpest der kopiöse, dünnflüssige, und — wie Childe zuerst zeigte — massenhaft Pestbacillen enthaltende Auswurf, der von dem Kranken beim Husten und selbst schon beim Sprechen in Form feinster Tröpfchen leicht verspritzt wird, nach gleichlautenden Beobachtungen in China, Indien, Australien, Aegypten, der Mandschurei u. a. sehr gefährlich. Dementsprechend spielt auch bei der Lungenpestepidemie (im Gegensatz zur Beulenpest) die direkte Uebertragung von

Mensch zu Mensch die Hauptrolle. Da aber, wie Hossack angibt. 30 Proz. der septikämischen Pestkranken, welche er in Kalkutta untersuchte, Lungensymptome hatten, — eine Beobachtung, die auch Mitra in Kalkutta 1905 gemacht hat (zit. nach Galli-Valerio) — so wird unter Umständen auch bei der Beulenpest mit der direkten Uebertragung von Mensch zu Mensch zu rechnen sein, sobald häufige Pestsepsisfälle vorkommen.

Das Eindringen der von den Pestkranken ausgeschiedenen Pestkeime bei den Gesunden erfolgt entweder von der Haut aus durch kleinste, meistens unbemerkt bleibende Verletzungen, unbedeutende Kratzwunden, Flohstiche u. dgl. oder von den inneren Schleimhäuten, namentlich den Tonsillen und von den Lungen aus. Dagegen ist, wie schon erwähnt, der Darmtraktus nicht mit Sicherheit als Eingangspforte nachgewiesen. (Es kann daher auch das Wasser keine große Rolle in epidemiologischer Beziehung spielen.)

Neben dem „Pestkranken" kommt auch der „Gesunde" als Pestübermittler in Frage. Während eigentliche „Bacillenträger" bei der Pest kaum eine Rolle spielen (Gaffky), sind für die Verbreitung der Seuche die in Heilung übergehenden Fälle und die leichten Fälle einer Lungenerkrankung, die unter dem Bilde einer gewöhnlichen Bronchitis auftreten und so unbemerkt mit ihrem ganz normal aussehenden Sputum die Krankheit verschleppen können, von größerer Bedeutung. Rekonvaleszenten von echter Lungenpest können als „Dauerausscheider" wochen- und monatelang mit ihrem gleichfalls äußerlich ganz unverdächtigen Auswurf lebensfähige virulente Keime entleeren (siehe Kap. III). Man muß daher bei der Entlassung solcher Kranker aus dem Spital sehr vorsichtig sein. Nach Vay ist die Bedeutung der Gesunden als Bacillenträger bei der Pest noch nicht genügend geklärt. Gegen ihre Bedeutung spricht, daß die Pest durch Gesunde so selten verschleppt ist. 1899 sollen nach Vagedes Tausende von Menschen die Stadt Oporto beim Ausbruch der Pest verlassen haben, ohne daß die Pest verschleppt wurde. Die Tatsache, daß von rund 132000 Menschen, welche in der Zeit vom 1. I. 97 bis 15. III. 99 nach einfacher ärztlicher Beobachtung Bombay verließen und sich nach Europa usw. einschifften, nur 4 später an Pest erkrankten, spricht in gleichem Sinne dagegen (Sticker).

Die indirekte Uebertragung von Mensch zu Mensch kann nach bestimmten, später zu besprechenden Versuchsergebnissen unter gewissen Bedingungen höchstwahrscheinlich durch infizierte Flöhe erfolgen. Ob und wie häufig die Uebertragung in dieser Weise geschieht, ist allerdings noch nicht sichergestellt. Wichtig ist indessen, daß infizierte Flöhe eventuell aber durch gesunde Zwischenträger oder Wäsche usw. verschleppt werden können. Die Uebertragung durch Flöhe gibt vielleicht auch eine Erklärung für das Zustandekommen der Infektion bei den Pesterkrankungen, die besonders in den wenig kultivierten Ländern auf die verseuchte Wohnung zurückgeführt werden müssen.

Alte Erfahrungen haben gezeigt, daß die Pest oft hartnäckig an den Wohnungen haftet und sich nicht, wie die Cholera, rasch über weite Teile einer Stadt ausbreitet, sondern langsam von Haus zu Haus geht. Sobald die Bewohner ein solches Haus verlassen, hörten häufig die Infektionen auf. In solchen „Pesthäusern", die man schon im Mittelalter besonders fürchtete, muß also offenbar das Pestvirus in haltbarer Form und großer Konzentration vorhanden sein.

Aus den neueren Statistiken geht hervor, daß die Zahl der Pesterkrankungen um so geringer ist, je reinlicher die Häuser und die Umgebung, je größer die körperliche Pflege der Bewohner und je besser ihr Ernährungszustand ist; so betrug z. B. nach einer 5 Jahre umfassenden Statistik in Bombay die Zahl der Pesterkrankungen bei den niedrigen Hindukasten 53,7 Prom., bei den Brahminen 20,7, den Mohammedanern 13,7, den Parsis 4,6, den Juden 5,2, den Eurasiern 6,1 und den Europäern 0,8 Prom.

Früher war man bei den schmutzigen Wohnungen der Eingeborenen Chinas und Indiens, ihrer ungünstigen Lage in engen, dunkeln, schlecht ventilierten Straßen und nach dem ganzen biologischen Verhalten des Pestbacillus geneigt, hierin die Hauptursache der Seuche zu suchen, da die in luftigen, hellen und geräumigen Wohnungen lebenden Europäer in China und Indien fast ganz verschont blieben. Die neueren Beobachtungen berechtigen zu dem Schlusse, daß Ratten und Ungeziefer die Pestträger in den schmutzigen Häusern sein können.

Selbst über weite Strecken kann die Pest gelegentlich durch infizierte Effekten, insbesondere Wäsche und Kleider verschleppt werden. So nimmt man an, daß in London 1896 die Pesteinschleppung durch Wäsche erfolgt ist, welche von Indien nach London transportiert und dort nach einiger Zeit ausgepackt worden war. Nach Havelburg soll die Pest in Buenos Ayres 1899 durch Pakete aus Oporto mit getragenen Kleidern und Wäsche eingeschleppt worden sein. Die Resistenz der Pestbacillen ist zwar gegen energisches Austrocknen verhältnismäßig gering, dagegen können sich die Keime bei unvollkommener Austrocknung in dicken Schichten wochen- und monatelang vollvirulent halten, so z. B. im Innern von Wäschebündeln, die mit Auswurf eines Lungenkranken infiziert sind. Insbesondere wird dies der Fall sein in feuchten dunklen Räumen und Schiffen. Trotzdem ist die Gefährlichkeit der Wäsche usw. nicht allzu hoch anzuschlagen. Gelang es doch der Indischen Kommission niemals, die höchstempfänglichen Meerschweinchen dadurch zu infizieren, daß sie sie wochenlang mit verunreinigtem Bettzeug Pestkranker in engster Berührung ließ. Waren an sich sind von untergeordneter Bedeutung, sie können indessen durch mitverschleppte Ratten gefährlich werden, namentlich das Getreide. So soll nach Kitasato die Pesteinschleppung nach Japan durch Ratten erfolgt sein, die sich in Schiffsladungen versteckt hielten. Außerdem kann die Pest auch durch die an Kleidern oder in Wäsche sitzenden infizierten Pestflöhe eingeschleppt werden, wie dies bereits oben ausgeführt ist.

Beerdigte Pestleichen sind für die Verbreitung der Pest vielleicht nicht ganz ohne Bedeutung. Die Pestbacillen werden sich zwar in heißen und gemäßigten Klimaten nur kurze Zeit in beerdigten Leichen halten, doch können derartige Leichen wohl zur Infektion von Ratten und Mäusen Gelegenheit bieten und so die Ursache von Rattenpest werden. Die Erfahrungen in Bombay haben allerdings gezeigt, daß Friedhöfe an und für sich niemals Infektionsquellen darstellen. In den kalten Zonen ist dagegen die Gefahr der Pestleichen höher zu bewerten. So hat sich denn auch gezeigt, daß sich in der Mandschurei, in dem selbst im Sommer noch in der Tiefe gefrorenen Boden, die Leichen sehr lange halten und Schurupow fand die Pestbacillen in solchen Leichen noch nach einem Jahr lebensfähig.

Der pestkranke Mensch kann demnach direkt und indirekt die Infektion verbreiten. Die Gefahr ist aber besonders groß nur bei der Lungenpest, gering dagegen bei der reinen Beulenpest mit Ausnahme von Pestsepsisfällen. Bei Epidemien der Beulenpest spielen,

wie die wissenschaftlichen Erfahrungen des letzten Dezenniums bestätigt haben, die wesentlichste Rolle **die Ratten.** Wie wir gesehen haben, besitzen diese Tiere eine sehr große Empfänglichkeit für Pest. Bei verschiedenen Epidemien ging dem Ausbruch der Pest unter den Menschen eine seuchenartige Krankheit und ein massenhaftes Sterben der Ratten voraus (z. B. Hongkong, Bombay). Die Untersuchung solcher der Pest erlegenen Ratten ergab das Vorhandensein von Bubonen und massenhaften Pestbacillen in allen Organen. Die pestkranken Ratten zeigen ein eigentümliches Verhalten: sie verlassen ihre Löcher, zeigen keine Furcht vor dem Menschen mehr, tummeln sich herum, machen seltsame Sprünge, werden schnell schwach und bleiben dann tot liegen. Die Eingeborenen in Bombay waren von dem Zusammenhang der Ratten- und Menschenpest so überzeugt, daß manche schon ihre Häuser verließen, wenn sie eine tote Ratte fanden. Dasselbe tun nach Zupitza die Eingeborenen in Zentralafrika (Kisiba). Viele Forscher, darunter R. Koch, waren schon lange der Ansicht, daß die Ratten das Ausschlaggebende bei der Verbreitung der Pest bilden und daß diese Krankheit in erster Linie eine Rattenkrankheit ist, die nur zuweilen auf den Menschen übergeht. Dafür sprach eine Reihe namentlich in Hafenstädten (Oporto, Sydney, Kobe, Alexandrien u. a.) gemachter Beobachtungen; die Pest setzte sich hauptsächlich in diesen Seehäfen fest, während die Ausbreitung in das Land hinein selbst in den dicht bevölkerten und schmutzigen Städten des Orients nur langsam erfolgte oder ganz ausblieb. In den Hafenstädten dagegen, in welchen die Pest sich epidemisch ausbreitete, konnte die Epidemie meist nie auf zugereiste Pestkranke, dagegen regelmäßig mit ziemlicher Sicherheit auf Ratten zurückgeführt werden. Bei verschiedenen Pestepidemien waren Getreidespeicher, welche Ratten in großer Menge beherbergen, der Ausgangspunkt der Pest. In Bombay brach die Seuche zuerst unter den „Banniahs" (Gemeinschaft der Getreidehändler) aus. Auch in Oporto (Kossel & Frosch) spielten diese Lebensmittelmagazine eine große Rolle bei der Ausbreitung der Pest; die Pest trat dort vielfach zuerst in Häusern auf, die in der Umgebung dieser Magazine lagen. Aehnliche Beobachtungen machte man an anderen Orten (Sydney, Neapel u. a.). Wenn die Pest gewisse Häuser (Pesthäuser) bevorzugte, so handelte es sich hier meist um Häuser, in denen sich Ratten eingenistet haben, angelockt durch Getreide, Schmutz und Abfälle des Haushaltes. Besonders häufig wurden Pesterkrankungen in den unteren Stockwerken von solchen Pesthäusern beobachtet, vermutlich auch wegen des leichteren Hineinkommens der Ratten in dieselben. Auch viele andere Erscheinungen bei den Pestepidemien finden nunmehr eine befriedigende Erklärung, so vor allem die auffallend regelmäßige Periodizität der Seuche, auf die E. Gotschlich als einer der ersten auf Grund seiner Erfahrungen bei den Pestepidemien in Aegypten in den Jahren 1899 bis 1902 aufmerksam gemacht hat.

Die Epidemien treten dort in Form zweier in jeder Beziehung wohlcharakterisierter und streng geschiedener Typen auf, als Sommer- und als Winterepidemie. Bei dem Sommertypus (März bis Oktober), der gewöhnlichen Erscheinung, sind die einzelnen Fälle völlig regellos über die ganze Ortschaft verstreut, ohne daß eine gemeinsame Berührung zwischen den ergriffenen Personen nachzuweisen ist; es macht den Eindruck, als ob ein Infektionsstoff, der in weiter Verbreitung latent vorhanden war, nun plötzlich unter der Einwirkung gewisser Umstände aufs neue zu lebhafter Wirksamkeit gelangt. Als

Infektionsträger wurden hierbei die Ratten festgestellt. Klinisch handelt es sich fast ausschließlich um die direkt wenig infektiöse einfache Beulenpest mit der niedrigen Sterblichkeit von durchschnittlich 45 Proz.; die hochinfektiösen primären Pestpneumonien fehlen fast vollständig. Der Wintertypus, der im Januar seinen Höhepunkt zeigt und Mitte März schon erloschen ist, zeigt ein gerade entgegengesetztes Verhalten. Die Infektion von Mensch zu Mensch spielt hier die Hauptrolle, die Fälle treten gehäuft im gleichen Hause und in der gleichen Familie auf, die Mortalität beträgt 72 Proz.; diese Bösartigkeit ist bedingt durch das häufige Auftreten von primärer Pestpneumonie, bei der die Weiterverbreitung durch das Sputum erfolgt. Die Sommerepidemie ist also einfache Beulenpest und ausschließlich durch Ratteninfektion bedingt, die Winterepidemie ist Lungenpest und im wesentlichen durch die Infektion von Mensch zu Mensch beherrscht. Dieselben Typen konnte Gotschlich auch bei den Epidemien in Aegypten in den Jahren 1834—1845 aus den Statistiken feststellen. Die Ursache des winterlichen Auftretens der Lungenpest liegt in dem engen Zusammenwohnen der Menschen während der kalten Jahreszeit in ihren Wohnungen und in der durch die Witterungsverhältnisse erhöhten Prädisposition zu infektiösen Erkrankungen der Atmungswege. Die Sommerepidemien mit ihrem rätselhaften Verschwinden und Wiederauftreten der Seuche am gleichen Ort und zu gleicher Jahreszeit sind fast ausschließlich durch die Ratten bedingt. Die Wurfzeit und die Vermehrung der Ratten fällt mit dem Wiederaufleben der Pest zeitlich zusammen. Während einer Pestepidemie wird wahrscheinlich der größte Teil der Ratten hingerafft und dementsprechend die Infektionsgefahr für den Menschen bedeutend vermindert; die Durchseuchung und das Aussterben der Ratten wird um so rascher erfolgen, je intensiver der Ausbruch der Seuche erfolgt. Tritt im nächsten Frühjahr wieder starke Vermehrung der Ratten ein, so vergrößert sich auch wieder die Infektionsgefahr für den Menschen und die Bedingungen für eine menschliche Pestepidemie sind gegeben. Außerdem erhält sich in der seuchenfreien Zeit die Pest unter den Ratten wahrscheinlich im wesentlichen in Form chronischer bzw. latenter Fälle. Sobald durch eine neue Wurfzeit eine neue hochempfängliche Generation vorhanden ist, kann von einem latenten Fall aus eine neue akute Pestepizootie unter den Ratten und damit gleichzeitig eine neue Pestepidemie unter den Menschen entstehen. Von den beiden Typen ist die durch Ratteninfektion vermittelte Beulenpest stets das Primäre, erst im Verlaufe einer solchen Epidemie tritt dann die Lungenpest als gelegentliche bösartige Komplikation auf, indem einmal in einem schweren Falle von Beulenpest sekundäre Pneumonie hinzutritt und dann dieser Fall zum Ausgangspunkt einer durch direkten Kontakt bzw. Tröpfcheninfektion vermittelten Lungenpestepidemie wird. Dieser epidemiologische Entwickelungsgang gilt nach Gotschlich sowohl für endemische Pestherde als auch für Neueinschleppungen der Pest in neue, bisher verschonte Gebiete. Tatsächlich sind auch dafür sprechende Tatsachen beobachtet worden. Ein sehr treffendes Beispiel für die Entwickelung einer Lungenpestepidemie im Anschluß an Beulenpest ist z. B. die Epidemie von Nyinyano (Goldküste), welche mit größter Wahrscheinlichkeit durch einen Kranken mit sekundärer Pneumonie aus Akra eingeschleppt wurde (Fisch).

Nach den Versuchen von Martini, dem es gelang, durch Inhalationspassagen hochvirulente Peststämme zu gewinnen, die eine ausgesprochene Affinität für das Lungengewebe zeigten und selbst bei kutaner bzw. subkutaner Infektion wieder Pneumonien erzeugten, scheint eine derartige Erklärung nicht unwahrscheinlich.

Die von Gotschlich für Aegypten ermittelten Tatsachen sind im großen und ganzen zutreffend, wenn sie auch, wie sich weiter gezeigt hat, nicht allgemeine Gültigkeit besitzen. Was zunächst den Zusammenhang zwischen Lungen- und Beulenpest betrifft, so herrscht z. B. in Indien die Pest schon seit 15 Jahren, ohne daß Lungenpest zu irgendeiner Zeit häufiger beobachtet wurde oder gar Lungenpestepidemien ausgebrochen sind. Bei früheren Seuchenzügen der Pest in Indien (Anfang des 19. Jahrhunderts) soll allerdings das Vorherrschen von Lungenpest in der kalten und das Umschlagen in Bubonenpest in der warmen Jahreszeit typisch gewesen sein (Wiener). Bei der jetzigen Epidemie hat man eher Grund zu der Annahme, daß die Pest mit einer Lungenpestepidemie begann und daß damit erst die Grundlage zu der späteren Beulenpest-

epidemie gelegt wurde. Aehnliche Beobachtungen sind auch an anderen Orten gemacht. Nach Sticker hat Aframowitsch bei einer Epidemie in Ausop (Dorf 230 km von Samarkand) zunächst das Ueberwiegen von Lungenentzündungen, später erst das häufigere Auftreten von Drüsenpest beobachtet. Dagegen ist das periodische Auftreten der Pest auch in allen anderen Orten, wo die Pest endemisch herrscht, beobachtet. In Indien bevorzugt die Seuche die kühlere Jahreszeit und geht im eigentlichen Sommer zurück. In Formosa beginnt nach Takaki die Pest im Oktober oder November, steigt dann allmählich an und erreicht im April oder Mai nächsten Jahres ihren Höhepunkt, um im August oder September zu verschwinden (Kurve Tafel VIII). In Japan kommen die meisten Pesterkrankungen auf die Monate November bis Januar und Mai und Juni. Die Epidemien im Winter verbreiten sich langsam und sind hartnäckig; Epidemien im Sommer verlaufen akut. In Djeddah beginnt die Pest alljährlich in der kalten Winterszeit und endet mit dem Beginn der warmen Jahreszeit. Sie dauert etwa 3—5 Monate, um dann wieder zu verschwinden.

In Rio de Janeiro zeigt die Pest, welche dort 1900 eingeschleppt wurde und 1903 ihren Höhepunkt erreichte (de Vasconcellos), ein regelmäßiges Ansteigen im Oktober, ein Abfallen im Mai. Aehnliche Beobachtungen wurden in anderen Ländern gemacht. Ueberall zeigte sich, daß große Trockenheit und Hitze der Ausbreitung der Pest wenig dienlich sind, während ein feuchtes, nicht allzu heißes Klima ihre Ausbreitung begünstigt. Sind nun die klimatischen Einflüsse die ausschließliche Ursache der Periodizität oder spielen auch, wie in Aegypten, andere Faktoren eine Rolle? Die Frage ist zweifellos in letzterem Sinne zu beantworten. Genauere meteorologische Beobachtungen, welche in Indien an 6 verschiedenen Orten (Bombay, Poona, Nagdur, Belgaum, Lahore und Rawalpindi) für die Zeiträume von 3—9 Jahren gesammelt sind (Indische Kommission 3. Bericht), haben nämlich folgendes ergeben: die Pest trat epidemisch an keinem der beobachteten Orte auf, wenn die durchschnittliche Tagestemperatur etwa 85° F betrug; eine um sich greifende Epidemie wurde aufgehalten, wenn sich die Temperatur bis zu diesem Grade oder ein wenig darüber erhob. Bei erträglicher Temperatur können aber trotzdem Epidemien zu Ende kommen; es müssen daher noch andere Faktoren als die Wärme allein dabei wirksam sein. (Ganz niedrige Temperatur, etwa 50° F, soll übrigens nach indischen Erfahrungen das Auftreten der Seuche vielleicht beschränken.) In der Tat hat man auch in Indien festgestellt, daß das epidemiologische Verhalten der Menschenpest durch die Verbreitung der Pest unter den Ratten bedingt ist und diese wieder von der Verbreitung der Flöhe abhängt. Inwieweit letztere von den Jahreszeiten abhängt und damit die Periodizität der Menschenpest erklärt, wird später näher ausgeführt werden.

Nach Guiart (La Semaine méd. 1911) hängt die Form der Pestepidemien in gewissem Sinne vom Klima direkt ab, da es Zonen gibt, welche besonders gefährlich für die Entstehung von Lungenpestepidemien sind (zwischen den Isothermen +15° bis +10° C), während sich im Gegensatz dazu die Beulenpest hauptsächlich in einer wärmeren Zone (zwischen den Isothermen +20 und +25°) entwickelt. Daneben spielen aber natürlich auch noch andere Momente eine Rolle. In der Mandschurei war zweifellos die direkte Uebertragung des Pestkeimes durch das enge Zusammenleben in elenden und schmutzigen Hütten begünstigt.

Auch in Australien, dann aber auch an allen anderen Orten, wo die Beulenpest auftrat, hat sich beweisen lassen, daß die Faktoren, welche bei der Verbreitung der Seuche die Hauptrolle spielen, die Ratten sind. Damit ist in der Hauptsache die oben näher wiedergegebene Erklärung Gotschlichs bestätigt worden. Indessen ist auch bei den Beulenpestepidemien eine anfängliche Einschleppung ohne Beteiligung der Ratten möglich. An allen Orten aber, wo die Pest für längere Zeit epidemisch oder in verschiedenen Jahren endemisch auftrat, war allein die Rattenpest als Grundlage der Seuche anzusehen, während bei den Lungenpestepidemien (z. B. an der Goldküste, in Japan und in der Mandschurei) Rattenpest vermißt wurde.

Abgesehen von dem bereits aus dem Altertum und dem Mittelalter (s. Abel, Tiraboschi u. a.) berichteten Zusammenhang zwischen Ratten- und Menschenpest, der auch bei den neuzeitlichen Epidemien in Gharwal, Uganda und Yunnan den Eingeborenen sehr wohl bekannt war, ist wissenschaftlich bei vielen Seuchen Rattenpest festgestellt worden. So z. B. in Asien: in Indien (von Snow & Weir 1897, Aegyptische Kommission 1897, Haŋkin 1898, Deutsche Kommission 1899, Indische Kommission 1901); in Hongkong (von Yersin 1897, Clark 1901, Simpson 1903, Atkinson, Pearse & Hunter 1904); in Japan und Formosa (von Ogata 1897, Kitasato, Takaki, Shiga & Moriya 1900); in Australien (von Thompson und Tidswell seit 1900 in Sydney, Baxter-Tyrie in Queensland 1905); in Afrika (von Gotschlich 1900 und Bitter 1905 in Aegypten, Blackmore 1902 in Port Elisabeth, Hill 1904 in Natal, Pakes 1904 in Johannesburg, Mitchel 1906 in der Kapkolonie, Vassel 1906 auf Mauritius); in Europa (1902 von Rabinowitsch & Kempner, Skschivan & Wernitz in Odessa 1901—1902) und in Amerika (von Agote & Mednia 1901 in Argentinien, Artola, Arce und Lavorenia 1903 in Lima).

Weitere Beobachtungen wurden bei den Pestausbrüchen in Uganda (1897), Toulon (1898), Oporto (1899), Neapel (1901), Marseille (1903), in der Südmandschurei (1908) usw. gesammelt. Auch bei neueren Epidemien z. B. bei der Pest in Djeddah war ihr Zusammenhang mit der Rattenpest unzweifelhaft. Waren keine mit Pest infizierten Ratten und Mäuse da, so gab es auch unter den Menschen keine Pest; bestimmte hygienische Mißstände hatten keinen direkten Einfluß auf die Pest. Der gleiche Zusammenhang zwischen Ratten- und Menschenpest wurde durch die Untersuchungen im französischen Departement Constantine erbracht. Nach Billet fanden sich in Philippeville die meisten Pestfälle unter Menschen und Ratten in denselben Stadtvierteln. Von 231 Pestratten waren 3,6 Proz. sicher und 4,5 Proz. verdächtig pestkrank.

Für die Häufigkeit der Pest unter den an verschiedenen Orten zu Epidemiezeiten gefangenen Ratten seien folgende Beispiele angeführt: Von 117000 in Bombay in der Zeit vom Oktober 1905 bis September 1906 gesammelten Ratten erwiesen sich 18000 (= 15 Proz.) als verpestet (Pestbericht 3). In Brisbane wurde in den Jahren von 1900—1907 die Rattenvernichtung im großen durchgeführt und dabei häufig infizierte Tiere gefunden, und zwar:

Jahr	Vernichtet		Untersuchte		davon infiziert	
	Ratten	Mäuse	Ratten	Mäuse	Ratten	Mäuse
1900	—	—	735	—	90	—
1901		—	1 851	—	101	—
1902	4 671	—	3 851	—	106	—
1903	23 866	184	14 142	11	82	2
1904	34 047	18 519	19 689	4963	377	3
1905	25 987	5 388	13 283	3497	128	1
1906	17 331	2 316	10 847	1348	48	—
1907	13 435	1 373	9 254	1125	22	—

Auch in San Franzisko wurden während der Pestepidemie pestinfizierte Ratten gefunden. Nach Wherry, Walker & Howell sind in der Zeit vom September 1907 bis zum Januar 1908 über 14000 Tiere untersucht worden, von denen 142 infiziert waren. In Osaka (Japan) erwiesen sich im Jahre 1905 unter 1195116 untersuchten Ratten 816 als mit Pest infiziert (König).

Zu Pestzeiten wurden aber nicht nur fast regelmäßig Pestratten gefunden, sondern es ließ sich auch in gewissem Sinne ein zeitlicher Parallelismus zwischen Rattenpest und Menschenpest beobachten, worauf zuerst Ashburton Thompson und dann Hunter hingewiesen haben. Hierfür sind besonders beweisend die Erfahrungen in Indien. Von Oktober 1905 bis September 1906 wurde durch genaue Untersuchungen der Indischen Kommission nachgewiesen, daß bei den in Bombay vorkommenden Rattenspecies (Mus rattus und Mus decumanus) akute Pest das ganze Jahr hindurch gefunden wird, deren Intensität in den einzelnen Bezirken im allgemeinen der der Menschenpest entsprach; in 8 Bezirken wurden 1,0—3,1 pestkranke Ratten pro Haus gefangen, die Sterblichkeit an menschlicher Pest betrug 10,7 bis 17,0 Proz., in 6 anderen Bezirken war die Rattenzahl nur 0,6 oder weniger, dementsprechend die Menschenpestfälle nur 3,6 bis 13,1 Proz.

Sticker gibt über die Häufigkeit der Rattenpest- und Menschenpestfälle nach den Angaben Kitasatos & Toyamas folgende Uebersicht:

	Kobe		Osaka	
	Pestratten	Menschenpest	Pestratten	Menschenpest
Mai 1905	1	1	2	—
Juni	—	—	—	—
Juli	—	—	—	—
August	—	—	3	2
September	5	—	11	8
Oktober	39	6	17	4
November	119	45	151	36
Dezember	634	82	405	40
Januar 1906 (1. Hälfte)	179	9	240	3

Nach Kitasato sind nur ein Teil der Pestepidemien in Japan mit der Rattenpest in Zusammenhang zu bringen; außer den Lungenpest- sind die Sommerepidemien von den Ratten unabhängig. Die von der Rattenpest abhängige Pestepidemie erstreckt sich meist vom Herbst bis zum Frühling, zeigt langsamen Verlauf und weite Ausbreitung. Vom August bis zum November oder Dezember verlaufen Menschen- und Rattenpest parallel. Vom Januar bis zum Juni oder Juli zeigen sie entgegengesetztes Verhalten. In diesem Punkt unterscheidet sich die Pest in Japan von der in Indien, wo die Kurven der Menschen- und Rattenpest stets parallel gehen.

Auch auf der Insel Formosa (siehe Kurve, Tafel IX), insbesondere in Taihoku (Tafel X) konnte ein ziffernmäßiges Verhältnis zwischen Ratten- und Menschenpest festgestellt werden (Takaki). Sobald die Anzahl der als pestkrank festgestellten Ratten in einem Monate 0,1 Proz. aller untersuchten Ratten betrug, kamen vereinzelte Fälle auch unter den Menschen vor, bei 0,5 Proz. Pestfällen unter den Ratten war die menschliche Quote etwa 50 und bei 1 Proz. oder mehr 100—200.

Die Erkenntnis von der Bedeutung der Ratten bei der Pestverbreitung führte naturgemäß dazu, daß man den **einzelnen Ratten-**

arten nähere Beobachtung schenkte. Wie sich gezeigt hat, kommen bei der Pestverbreitung hauptsächlich in Betracht:

1. Mus decumanus (Mus hibernicus, Glis norwegicus), die graue Wanderratte, die sich überall in den Kloaken und unterirdischen Gewölben der großen Städte findet;

2ª. Mus rattus, die schwarze Haus- und Schiffsratte, die in Europa im 18. Jahrhunderts von der M. decumanus stark verdrängt wurde, sich aber an anderen Orten, z. B. in Indien, und zwar speziell in der Varietät rufescens noch sehr häufig findet, und

2ᵇ. Mus alexandrinus, die ägyptische oder Dachratte, eine Varietät der Hausratte, die ziemlich verbreitet und nach Tiraboschi für die Pest empfänglicher ist als M. decumanus. Sie unterscheidet sich von Mus rattus einmal dadurch, daß sie zweifarbig ist (oben braungrau, unten hellgrau-weißlich) und zweitens dadurch, daß sie einen noch längeren Schwanz hat. Die Unterschiede zwischen Mus rattus und Mus decumanus sind aus der folgenden Uebersicht erkenntlich (vgl. Oesterr. Sanitätswesen, 1911, Nr. 17 und Katalog der wissenschaftlichen Abteilung der Int. Hygiene-Ausstellung Dresden):

Rattenarten.

Lfde. Nr.	Name	Länge des Leibes cm	Länge des Schwanzes cm	Mittlerer Leibesumfang cm	Farbe der Oberseite	Farbe der Unterseite	Schädelkapsel	Ohren	Vorkommen
1	Mus decumanus	24	18 (kürzer als der Körper)	24—25	zweifarbig bräunlich-grau	grauweiß	länglich gestaltet	klein (angedrückt nicht bis zum Auge reichend).	In Europa häufigste Rattenart; a sonst sehr v breitet, z. in Indien; Australien u Nordamerika überwiegend Auf Schi selten.
2ª	Mus rattus	16	19 (länger als der Körper)	18—18,5	einfarbig braunschwarz	grauschwarz, etwas heller wie oben	Form einer bauchigen Flasche	groß (bis zum Auge reichend).	In Europa ten, hauptsä lich in s lichen und t pischen L dern; in Ind häufig. A auf Schi häufig.
2ᵇ	Mus alexandrinus	wie 2, nur noch etwas längerer Schwanz.			zweifarbig braungrau	hellgrauweißlich	desgl.	desgl.	Ehemalige I mat Nordafri verschlepptn Südeuropa u nach ande Weltgegende Häufig auf Schiffen

Vielfach wird Mus alexandrinus nur als Varietät von rattus angesehen. In Indien macht die mehr rotbraune Varietät von Mus rattus (r. rufescens Gray = alexand. ruf. Ths.) 90 Proz. aller Ratten aus. Weitere Rattenarten,

die bei der Pest eine Rolle spielen, sind: in Indien der „kleine Bandicut“ (Nesokia s. Gunomys bengalis). Er ist von der Größe einer kleinen Wanderratte, von der er sich jedoch durch lange Borsten auf dem Rücken unterscheidet, und der „große Bandicut“, eine besonders große und plumpe Ratte mit sehr langen borstenähnlichen Haaren auf dem Rücken (letzterer weniger wichtig). Die „Wood-Rat“ ist ein unseren Ratten verwandter, für Pest sehr empfänglicher Nager Kaliforniens mit sehr großen, abstehenden Ohren, hellem, behaartem Schwanz und bräunlicher, unten hellerer Farbe (s. Abbildungen auf Taf. XI—XIII).

Spezielle Beobachtungen über **die Bedeutung der einzelnen Rattenarten bei der Pestverbreitung** sind bereits seit längerer Zeit angestellt. Bei der Epidemie in Odessa 1901/02 (Rabinowitsch & Kempner) fand man im Keller eines Hauses, in dem ein an der Pest Erkrankter früher häufig genächtigt hatte, 14 an Pest verendete Wanderratten; von den 2252 aus der Hafengegend stammenden untersuchten Ratten waren 32 pestinfiziert, darunter befanden sich 28 Wander-, 3 Alexandriner- und eine Hausratte. Speziell in Indien hat man darauf geachtet, welche Rattenart in den hauptsächlich verseuchten Distrikten vorkommt und dabei die außerordentliche Wichtigkeit der Tatsache festgestellt, daß in Bombay der Beginn der Pest bei Mus decumanus der Pest bei Mus rattus um ungefähr 16 Tage vorausgeht, und daß die Pest bei letzterer, die im wesentlichen eine Hausratte ist, um 25 Tage eher auftritt, als die Krankheit unter den Menschen beginnt. In Indien ist Mus decumanus erst in neuerer Zeit, jedenfalls durch Schiffe, eingeschleppt worden (Mayer, Pestnummer der Indian Med. Gazette). Sie findet sich dort in den Städten in großen Mengen in den Kanälen; die Hausratte ist in hygienisch gebauten Häusern selten, sie findet sich aber in primitiv gebauten nicht-kanalisierten Häusern oft in großer Menge (im Punjab wurden in einem Haus gegen 200 tote Ratten gefunden) und lebt eng mit dem Menschen zusammen, während dies bei Mus decumanus viel weniger der Fall ist; dadurch erklären sich die Ausbrüche menschlicher Pest, wenn unter den Hausratten die Seuche ausgebrochen ist und das Ausbleiben der Pest unter den Menschen, wenn keine Hausratten da sind. Dieser Umstand ist vielleicht für Europa von großer epidemiologischer Bedeutung. So herrschte z. B. in Glasgow im Jahre 1900 unter den Ratten die Pest, aber es waren keine Hausratten, sondern Mus decumanus, und so kam es nicht zu einer Verbreitung unter den Menschen. Die folgenden höchst instruktiven Kurven demonstrieren den Verlauf der Pest unter den Rattenarten und den Menschen in klarer Weise. Mit Recht schließt die Indische Kommission (Bericht 3) aus diesen Befunden, daß die Menschenpest unmittelbar von der Epizootie unter Mus rattus ausgeht, die ihrerseits ihren Ursprung von der bei Mus decumanus nimmt. (Siehe Kurven S. 298—300.)

Von den sonstigen Rattenarten Indiens, welche oben erwähnt wurden, kann der ziemlich weit in Indien verbreitete kleine Bandicut an Pest erkranken und epidemiologische Bedeutung erlangen. Dem großen Bandicut kommt nur eine untergeordnete Rolle bei der Pestverbreitung zu.

Nach Kitasato ist in Japan das numerische Verhältnis von Mus rattus, decumanus und alexandrinus so, daß auf 1 Rattus 7 Alexandrinus und 4 Decumanus kommen, also 1:7 bzw. 1:4. Mus rattus und Mus alexandrinus bleiben meist im Hause, während Mus decumanus nur im Winter ins Haus kommt, sonst aber gewöhnlich draußen lebt. In Tokio selbst scheint das Verhältnis etwas anders zu sein. Wenigstens wurde nach Toyama dort gefunden:

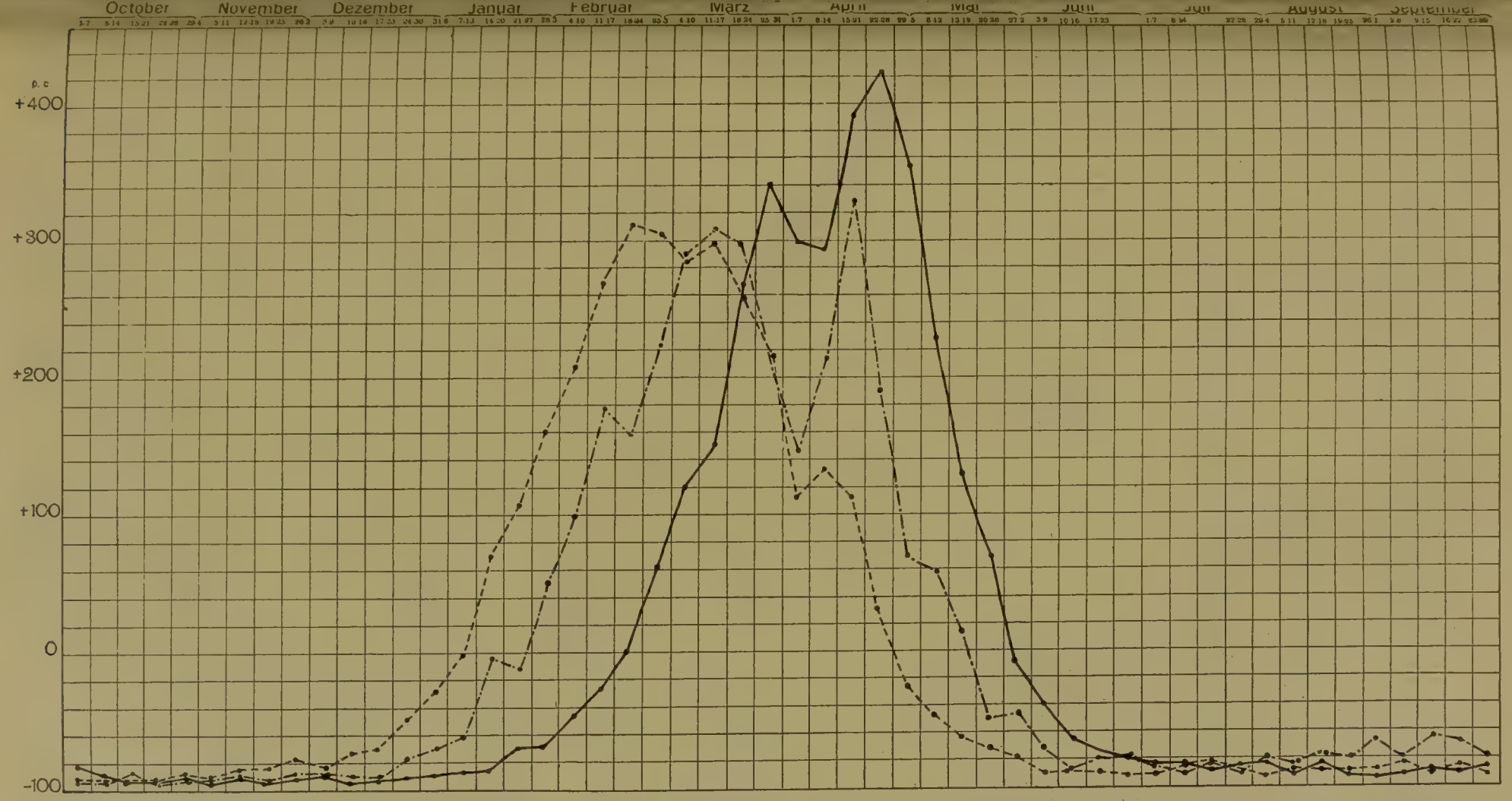


Fig. 10.

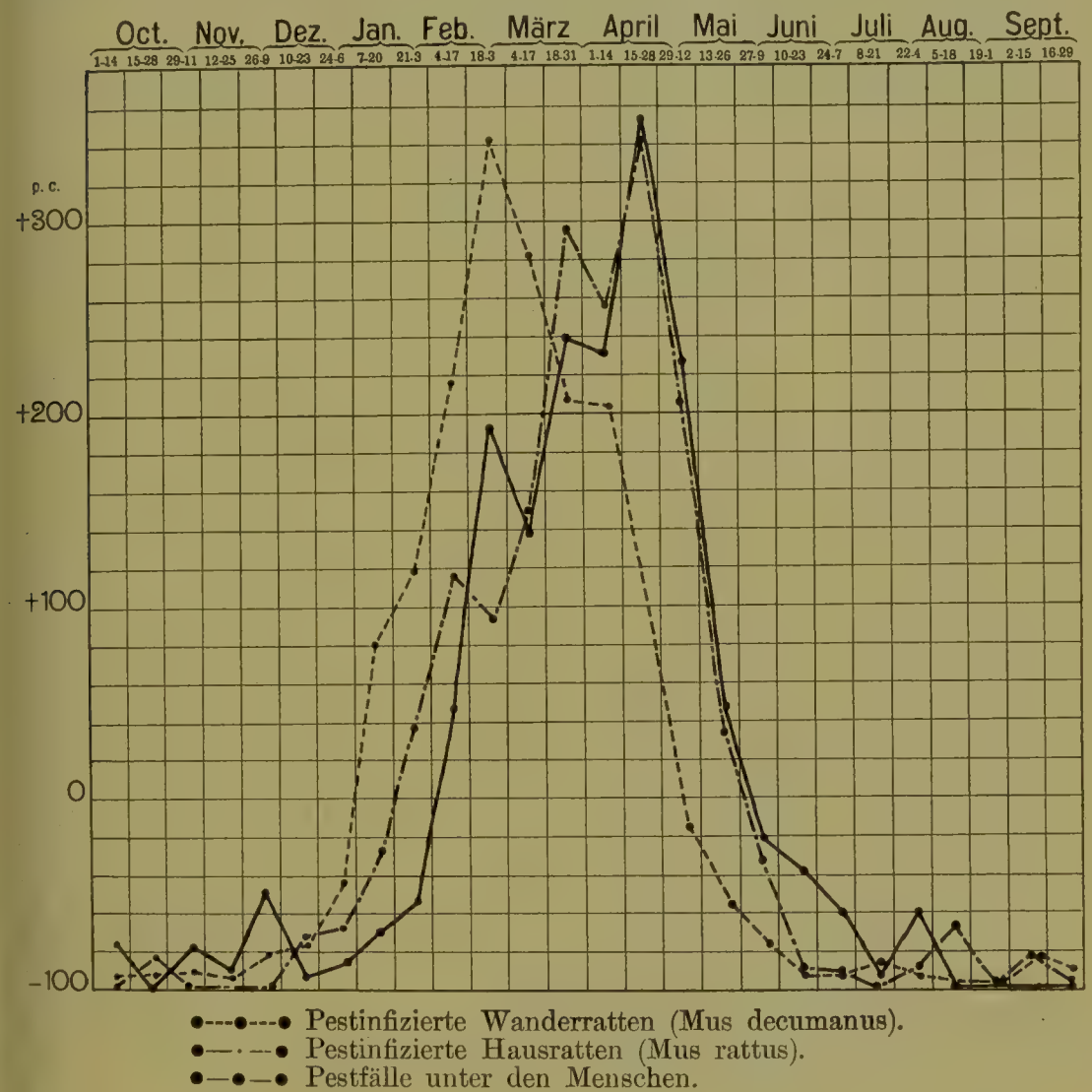
●---●---● Pestinfizierte Wanderratten (Mus decumanus). ●—·—● Pestinfizierte Hausratten (Mus rattus). ●—●—● Pestfälle unter den Menschen.

*) Diese und die folgenden Kurven 11, 12, 14 und 15 sind dem Bericht der Indischen Pestkommission (Journal of Hygiene, Vol. 7, Nr. 6, 1907) entnommen. Die einzelnen Wochenresultate, nach denen die Kurven zusammengestellt wurden, sind in Prozenten des Jahresdurchschnitts ausgedrückt. Näheres über die Gewinnung der einzelnen Zahlen muß im Originalbericht S. 752 nachgelesen werden.

Mus decumanus	in 49,78 Proz.	beide gleich empfänglich für Pest, natürliche Infektion aber häufiger bei Mus decumanus
Mus rattus	„ 48,35 „	
Mus musculus	„ 1,63 „	

In Formosa kam bis 1908 nach Takaki Mus rattus häufiger vor als Mus decumanus, ein Verhältnis, das seither ins Gegenteil umgeschlagen ist. Pestratten finden sich am häufigsten unter Mus rattus, in zweiter Linie unter Mus decumanus und am seltensten unter Mus musculus. Die Pesterkrankung trat hier zuerst unter Mus

Verhältnis der Rattenpest zur Menschenpest. II. Bombay (Nordfort und Südfort) Oktober 1905 bis September 1906.



●---●---● Pestinfizierte Wanderratten (Mus decumanus).
●—·—● Pestinfizierte Hausratten (Mus rattus).
●—●—● Pestfälle unter den Menschen.

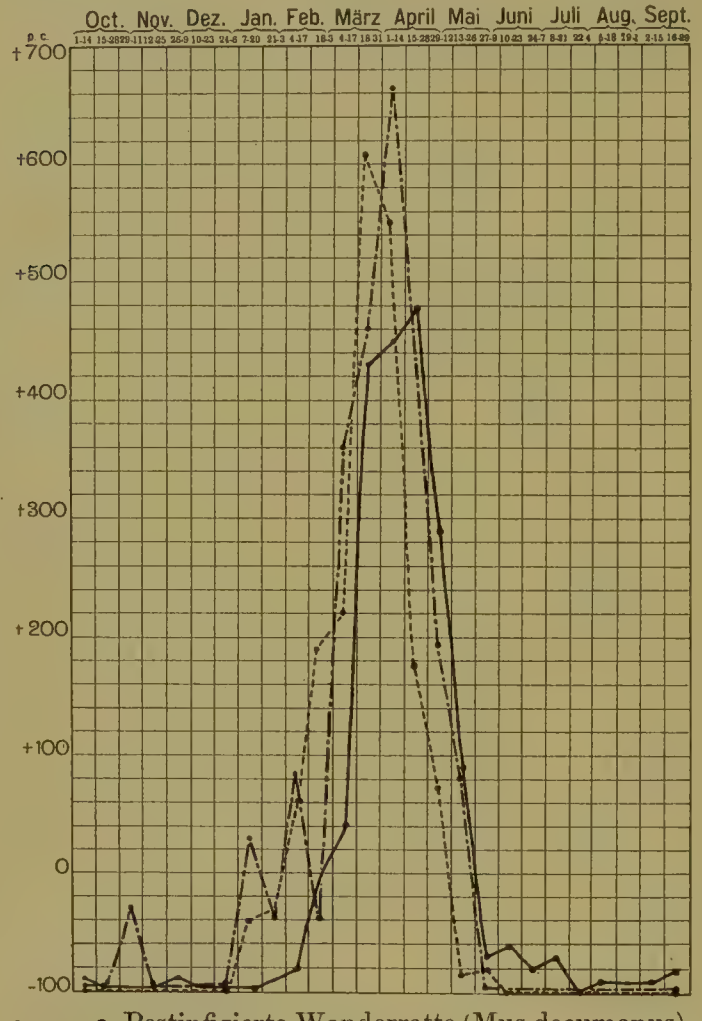
Fig. 11.

rattus auf. Mus decumanus soll allemal später befallen sein. Die Pest unter den Menschen brach immer mit der Zunahme der Ratten aus. Auch in Formosa zeigte sich, daß, wie schon erwähnt, junge Ratten für Pest empfänglicher sind als ältere; auch waren die Symptome der Septikämie bei den jüngeren Tieren stärker. Die Parallelität zwischen Rattenvermehrung und Pestzunahme wäre also dadurch zu erklären, daß die jungen Tiere besonders empfänglich sind, und die

Pest, abgesehen von der Rattenvermehrung an sich, auch noch aus diesem Grunde zunimmt. In Australien, wo regelmäßig Beobachtungen gesammelt sind, welche den Zusammenhang der menschlichen Pest mit der Rattenpest bestätigen, haben die Untersuchungen ergeben, daß die Gattung Mus rattus noch ziemlich zahlreich dort vertreten ist, doch ist die Wanderratte in der Ueberzahl. Auch in San Franzisko überwog Mus decumanus bei weitem.

Besonderer Erwähnung bedarf an dieser Stelle noch die Verbreitung der Pest durch die **Schiffsratten.** Schon 1898 hat Simond die Ansicht ausgesprochen, daß die Rattenpest auf den Schiffen ebenso wie auf dem Lande eine wichtige Rolle spiele (Kossel), und diese Ansicht hat sich später durchaus bestätigt. Bei der Pestverbreitung durch Schiffe können beide Rattenarten beteiligt sein. Nach Beobachtungen im Hamburger Hygienischen Institut scheint Mus rattus auf den Schiffen am weitesten verbreitet zu sein. Sie machen 97,2 Proz. aller im Jahre 1906 von den Schiffen eingelieferten Tiere aus, so daß Mus decumanus nur in 2,8 Proz. vertreten war. Da zwischen beiden Rattenarten ein starker Antagonismus besteht, so wird im allgemeinen eine Einwanderung pestinfizierter Schiffsratten hauptsächlich nur dort zu befürchten sein, wo auch Mus rattus am Lande häufig ist, wie dies in den südlichen Häfen der Fall ist. Jedenfalls ließe sich damit vielleicht die Tatsache erklären, daß in den europäischen Häfen trotz der nicht seltenen Pestrattenschiffe die Pest viel seltener festen Fuß gefaßt hat, als in südlicheren Ländern.

Verhältnis der Rattenpest zur Menschenpest.
III. Bombay (Khetwadi) Okt. 1905 bis Sept. 1906.



●-------● Pestinfizierte Wanderratte (Mus decumanus).
●—·—● Pestinfizierte Hausratten (Mus rattus).
●—●—● Pestfälle unter den Menschen.

Fig. 12.

Die Pest pflegt an Bord der Schiffe unter den Menschen in erster Linie die Besatzung zu befallen. Dabei treten die ersten Fälle oft erst auf, wenn das Schiff den verseuchten Hafen längst verlassen hat. Unter Umständen kann es sogar bei dichtem Verschlusse der einzelnen Laderäume vorkommen, daß die Rattenepizootie auf einen

einzigen Laderaum beschränkt bleibt und erst in einem pestfreien Hafen beim Löschen bzw. Wechseln der Ladung den Ratten Gelegenheit gegeben wird, sich über das ganze Schiff zu verbreiten, so daß dann erst nach Verlassen dieses Hafens Pestfälle auftreten. Häufig verläuft, was in praktischer Beziehung viel bedenklicher ist, die Pest auf den Schiffen allein unter den Ratten, ohne daß überhaupt Erkrankungen unter der Besatzung vorkommen. Derartige Pestrattenschiffe sind natürlich viel gefährlicher, da die Epizootie dann oft erst beim Löschen der Ladung festgestellt wird.

Die Hauptgefahr, welche die Pestrattenschiffe mit sich bringen, ist die, daß die Schiffsratten die Ratten des Hafens infizieren. Einen Begriff von der Gefahr, die den Häfen von den Schiffsratten droht, geben z. B. die Beobachtungen in Hamburg.

Nach der Zusammenstellung des staatlichen hygienischen Instituts (Aumann) waren die Zahlen der in den Jahren 1900—1910 in Hamburg eingelieferten pestverdächtigen Ratten und die der mit Pest infizierten Ratten folgende (siehe auch Fig. 13):

	Gesamtzahl der eingelieferten Ratten	davon mit Pest infiziert
1900	4	—
1901	94	25
1902	100	—
1903	628	21
1904	661	16
1905	1169	11
1906	2408	30
1907	3740	46
1908	5029	56
1909	3031	8
1910	3897	11

Untersuchungsergebnisse der in den Jahren 1900—1910 in Hamburg eingelieferten pestverdächtigen Ratten.

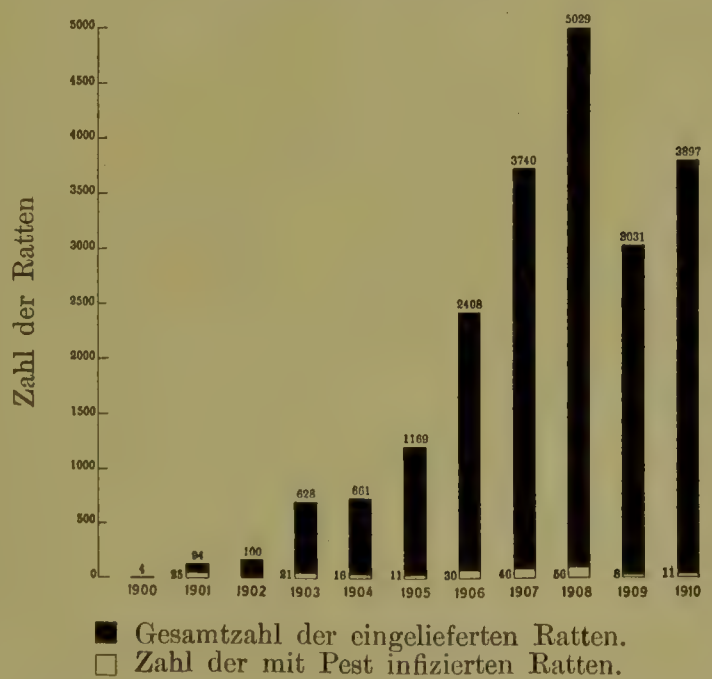


Fig. 13

Man muß sich eigentlich wundern, daß unter solchen Umständen die Häfen des Weltverkehrs nicht häufiger infiziert werden. Zum Teil beruht dieses Verschontbleiben vielleicht auf dem oben genannten Antagonismus zwischen schwarzer und grauer Ratte.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich gleichmäßig, daß meist dort, wo die Pest unter Menschen auftritt, auch Rattenpest festgestellt werden kann. Die weitere Frage ist nun die, **wie hält sich die Pest unter den Ratten?** In Tunis, wo, nebenbei bemerkt, Mus decumanus die häufigste Ratte ist, wurden z. B. Fälle von Rattenpest noch ein Jahr nach dem Aufhören der Epizootie beobachtet (Consell). Die Pest muß sich also so lange in den Ratten latent halten können, wie dies auch in anderen Orten beobachtet ist. Simond hat zuerst die Vermutung ausgesprochen, daß diese Latenz der Pest sich durch chronische Pest der Tiere erklären läßt und E. Gotschlich hat, wie erwähnt, dieselbe Ansicht bei den Epidemien in Aegypten gewonnen. Kolle & Martini stellten zuerst experimentell eine „chronische Form" der Pest fest bei monatelang vorher infizierten Ratten, die verkäste Bronchialdrüsen, derbe Induration der Lungen und abgekapselte Herde in den Submaxillardrüsen mit entwickelungsfähigen und infektiösen Pestbacillen zeigten. Auch Hata beobachtete bei Immunisierung von Ratten und Meerschweinchen mit kleinen Dosen wenig virulenter Pestbacillen und darauf folgender Impfung mit stark virulenten Kulturen wiederholt chronische Pest; im Blute dieser Tiere waren selten Bacillen, dagegen häufig metastatische Herde in der Milz und Lunge. Die verimpften Bacillen fanden sich, wenn die lokale gangränöse Veränderung stark war, in den tieferen Lymphdrüsen, sie blieben selbst bei widerstandsfähigen Tieren längere Zeit an Ort und Stelle, machten lokale Rezidive und verursachten durch fortwährende Produktion von Gift Abmagerung der Versuchstiere. Hunter fand in Hongkong zahlreiche Ratten mit chronischer Pest. Die Indische Pestkommission untersuchte in zwei Ortschaften im Punjab, in denen drei Jahre hindurch die Pest jedes Jahr ohne nachweisbare Neuinfektion wieder auftrat, zu einer Zeit, in der weder Menschen- noch Rattenpest herrschte, lebende Ratten auf das Vorkommen von latenter Pest. Unter 1800 gefangenen und sorgfältig untersuchten Ratten fand sich eine mit akuter Pest, dagegen wurden bei sieben anscheinend gesunden Tieren alte Abszesse festgestellt, und zwar stets in der Bauchhöhle, besonders in der Milz, der Leber und dem Mesenterium, in denen mikroskopisch und kulturell Pestbacillen mit Sicherheit nachgewiesen wurden. Bei neueren Untersuchungen wurden im Punjab 45 Ratten mit chronischer Pest gefunden (Mus rattus); 27mal saßen bei diesen Abszesse an Stelle peripherer Lymphdrüsen, 12mal in der Milz und je 3mal im Mesenterium oder der Leber. Diese chronischen Rattenpestfälle machten im Punjab zu bestimmter Zeit 10 Proz. der Rattenpest aus, während in Bombay unter 19000 Pestratten nur 1 Fall gefunden wurde. Die Ratten, bei denen die Abszesse an Stelle der peripheren Lymphdrüsen saßen, wurden zu Epizootie-Zeiten, die übrigen Ratten in der pestarmen Zeit aufgegriffen. (Bei den im Laboratorium infizierten Ratten fanden sich von 32 Tieren zweimal bei anscheinend gesunden Tieren Abszesse in der Inguinalgegend, aus deren Eiter virulente Pestbacillen herausgezüchtet werden konnten.)

Auch die Untersuchungen Feldmanns in Kisiba (Ostafrika) haben ergeben, daß dort eine chronische Form der Pest besteht, die

bei der Erhaltung der Pestkeime in den Latenzperioden eine hervorragende Rolle spielt. Die veränderten Pestbacillen ließen durch Uebertragung auf Ratten und Züchtung typische Pestbacillen entwickeln mit abgeschwächter Virulenz für Ratten und guter Virulenz für Meerschweinchen.

Die chronische Form der Pest kommt danach auch unter natürlichen Verhältnissen bei Ratten, die in scheinbarer Gesundheit herumlaufen, vor, zu Zeiten, wo kein Pestfall und auch keine akute Pest unter den Ratten beobachtet wird.

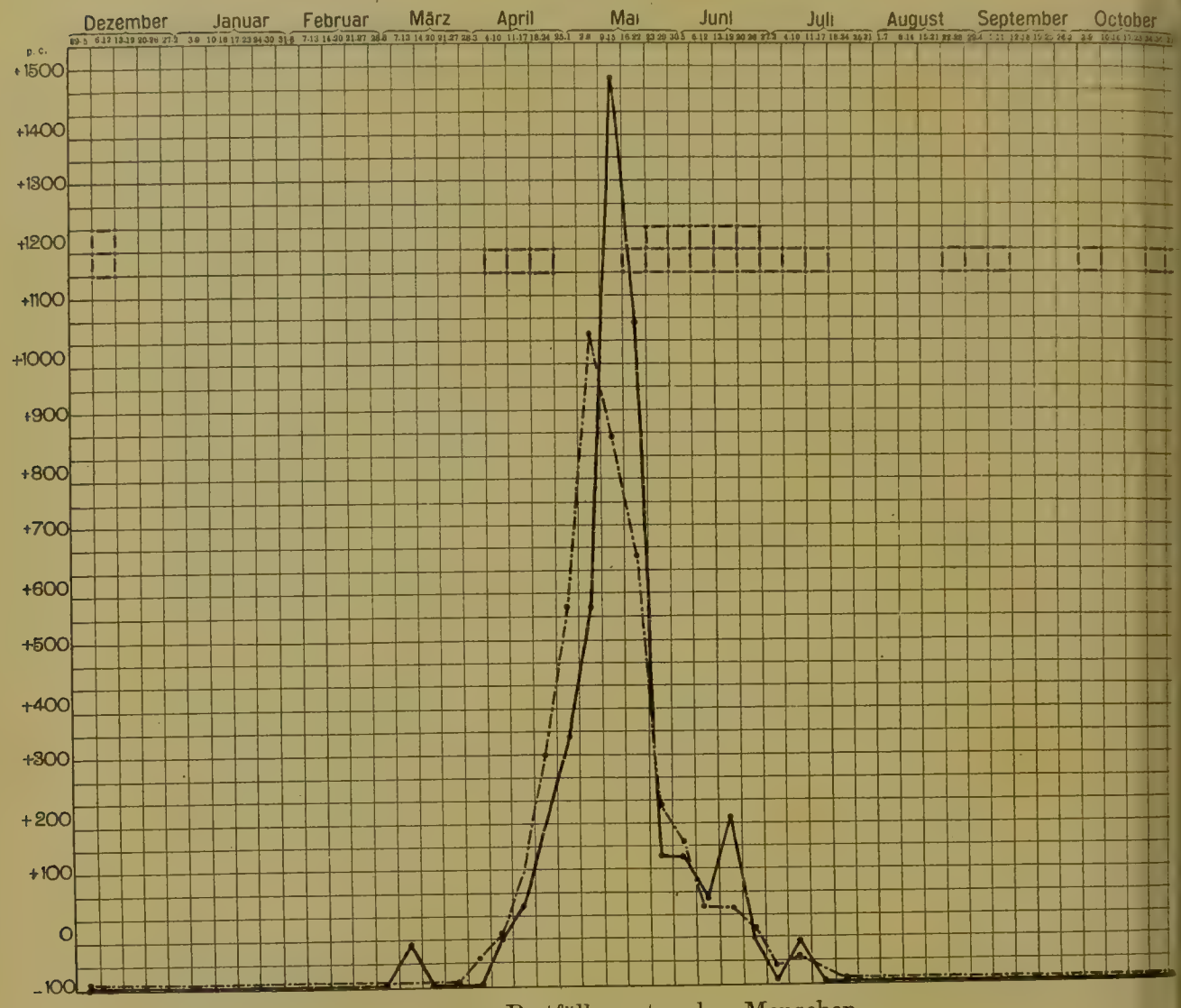
Bei der Untersuchung von über 100000 wilden Ratten (98 Proz. Mus decumanus) in San Franzisko wurde dagegen nach Mc Coy keine einzige mit nachweisbarer chronischer Pestinfektion gefunden. Da 27 Proz. der Ratten gegen die kutane bzw. subkutane Pestinfektion immun waren und die Immunität prozentual bei den alten Ratten stärker vertreten war, indes auch häufig bei jüngeren (nur einige Monate alten) Ratten, so nimmt Mc Coy an, daß es sich nicht um eine erworbene, sondern um eine natürliche Immunität handelt, ein Umstand, der also nicht für das Vorkommen einer chronischen Rattenpest sprechen würde; ebensowenig hatte Ashburton Thompson in Sydney zwingende Tatsachen für das Fortbestehen einer chronischen Pest unter den Ratten nach Ablauf der Epizootien finden können. Auch in Bombay wurde, wie bereits gesagt, bei den sehr zahlreichen untersuchten, in Fallen gefangenen oder tot gefundenen Ratten nur einmal chronische Rattenpest gefunden, trotzdem Rattenpest in geringerem Umfange das ganze Jahr hindurch nachzuweisen war. Die Indische Kommission neigt auch neuerdings scheinbar zu der Ansicht, daß es sich bei den Abszessen nicht um chronische Pest, sondern um in Abheilung begriffene Pestherde handelt, die für die Ausbreitung der Pest ohne große Bedeutung seien. Dies schien der Kommission ausgeschlossen, weil die mit diesen Abszessen behafteten Ratten außer in den umschriebenen Herden keine Pestbacillen beherbergten.

Auch **andere Nager** spielen unter Umständen, wenn auch nicht so häufig, eine Rolle bei der Verbreitung der Pest, wie dies z. B. von Mäusen bei der Epidemie in Formosa 1896 berichtet wird. Gotschlich stellte bei einer auf dem Dach eines Hauses in Alexandrien tot aufgefundenen Maus bakteriologisch Pest fest; bald danach traten in der Umgebung dieses Hauses Pestfälle auf. Nach Thompson starben bei der Pestepidemie in Sydney auch zahlreiche Mäuse an Pest. Ueber die Rolle des Tarabaganen als Pestverbreiter ist bereits oben ausführlicher gesprochen worden.

Nachdem in San Franzisko die Pestepidemie 1907/08 durch ausgiebige Rattenbekämpfung zum Stillstand gebracht war, kamen noch mehrere Pestfälle auf dem Lande vor, wo ein Kontakt mit Ratten nicht bestanden hatte. Hier zeigte sich, daß in allen Fällen die Kranken mit Erdhörnchen (Otospermophilus seu Citellus Beecheyi, „Ground Squirrel"), die zu den Arctomyinen gehören, in Berührung gekommen waren (Rucker). In Contra Costa wurden bei zwei tödlich verlaufenen Pestfällen 4 Erdhörnchen gefunden mit natürlicher Pestinfektion. Daraufhin wurden große Untersuchungen angestellt, die ergaben, daß die Erdhörnchen in einem Bezirk von im ganzen 10000 qm infiziert waren. In verseuchten Gegenden gefangene Tiere erwiesen sich oft als immun. Das Erdhörnchen (Kalifornien) ist ein kleines Tier von ca. 30 cm Länge (Schwanz nicht mitgerechnet), das unserm Wiesel sehr nahe steht. Aeußerlich gleicht es dem Erdhörnchen, unterscheidet sich jedoch durch die Farbe, den Besitz von Backentaschen und den kürzeren und weniger buschigen Schwanz. Die Tiere leben gesellig in selbstgegrabenen Erdhöhlen und werden wegen ihres Pelzes gejagt. Die bei den Erdhörnchen gefundenen Veränderungen ähneln am meisten den bei Meerschweinchen. Ein Bubo besteht in 80 Proz. Daß es sich um echte Pest handelt, geht aus den Versuchen, welche mit den gezüchteten Bakterien an Tieren angestellt wurden, mit Sicherheit hervor. Speziell schützt Antipestserum sicher gegen die Infektion mit diesen Bakterien. Allerdings kommt auch noch eine andere, bisher ätiologisch unbekannte Seuche unter den Erdhörnchen vor. Epidemiologisch wichtig ist, daß die Erdhörnchen mit den Ratten in enger Gemeinschaft leben. Auch andere wildlebende Tiere sind naturgemäß der Ansteckungsgefahr ausgesetzt. Auf den Menschen wurde die Seuche

bisher immerhin nur vereinzelt übertragen. Wherry berichtet über einen Fall von Pest, der durch den Biß eines mit Lungenpest behafteten Tieres hervorgerufen wurde.

Beziehung der Menschenpest zu der akuten und chronischen Rattenpest. (Nach Beobachtungen in dem Punjabdorf Kasel in der Zeit vom Dezember 1905 bis November 1906.)



●—●—● Pestfälle unter den Menschen.
□ Chronische Rattenpest; □ = 1. Fall.
●— ·—● Pestinfizierte Ratte (akute Pest).

Fig. 14.

Außer dem Erdhörnchen (Citellus Beecheyi) ist nach Untersuchungen Mc Coys & Smiths auch das Felseneichhörnchen (Citellus grammurus), der Präriehund (Cynomys ludoviciana arizonensis) und die amerikanische Waldratte (Neotoma albigula angusticeps) für Pest sehr empfänglich, so daß es nicht überraschen darf, wenn vielleicht auch unter diesen wildlebenden Tieren einmal die Pest epizootisch beobachtet werden sollte.

Wie man sich weiter den **Zusammenhang zwischen chronischer Rattenpest** einerseits, **akuter Ratten- und Menschenpest** andererseits zu denken hat, lehren die Beobachtungen der Indischen Kommission in den Punjabdörfern 1905/06. In dem Dorf Kasel (3938 Einwohner) z. B. schien die Pest spontan auf-

zuflackern (3. Bericht der Kommission), wenn auch verschiedene der benachbarten Dörfer bereits infiziert waren. Ein Zusammenhang zwischen der Wurfzeit der Ratten und der Ausbreitung der Pest wurde im Gegensatz zu den oben erwähnten Beobachtungen Gotschlichs nicht gefunden. Akute Rattenpest wurde zum ersten Male im April, 3 Tage vor dem ersten einheimischen Pestfall unter den Menschen, beobachtet. Während chronische Rattenpestfälle (23) vom April bis Dezember beobachtet wurden, erfolgte eine akute Rattenepizootie (238 pestkranke Ratten ermittelt) und eine Pestepidemie (75 Fälle), welche die bereits oben erwähnten engen zeitlichen Beziehungen zeigten (siehe Kurve Fig. 14), in der Zeit von April bis Juli. Die Epizootie und damit die Epidemie setzten also zugleich in der Zeit ein (April), als die durchschnittlich auf jeder Ratte gefundene Flohzahl ihr Maximum erreichte (12,6 gegenüber 2,2 in der pestfreien Zeit August—September bzw. 2,0 November—April). (Siehe weiter S. 307.)

Aus den oben angeführten Daten ging hervor, daß dort, wo die Pest unter den Menschen epidemisch auftrat, auch Pestepizootien festgestellt wurden, so daß an einem Zusammenhang zwischen Ratten- bzw. Nagerpest und dem Auftreten epidemischer Pest unter den Menschen kaum gezweifelt werden konnte (siehe S. 294). Man darf allerdings nicht immer bei einem Massensterben unter den Nagern vor oder während einer Pestepidemie ohne weiteres annehmen, daß es sich um Pest handelt. So hatte Gotschlich bei der bakteriologischen Untersuchung von 30 Ratten, die in infizierten Quartieren tot aufgefunden worden waren, ein vollkommen negatives Resultat; man muß also vorsichtig sein in der Deutung von Fällen, die lediglich auf Angabe seitens der Bevölkerung basieren. Ferner kommt zweifellos manchmal Rattenpest ohne gleichzeitige Menschenpest vor. So wurden z. B. in Alexandrien an verschiedenen Orten tote, nach der bakteriologischen Untersuchung sicher der Pest erlegene Ratten gefunden, ohne daß daselbst Erkrankungen unter den Menschen vorkamen. Gleiche Beobachtungen sind auch später an anderen Orten gemacht worden. Besonders nach dem Erlöschen von Menschenpestepidemien können häufig noch längere Zeit Pestratten gefunden werden (s. S. 302). Auch der umgekehrte Fall, daß Beulenpest ohne Rattenpest vorkommt, ist festgestellt. Hankin beobachtete z. B. in Indien Pestepidemien unter den Menschen, ohne daß eine Beteiligung der Ratten nachzuweisen war (siehe unten). Auch bei der Pest in Sansibar (1907) wurden nach Friedrichsen keine Pestratten gefunden. Das gleiche war, wie erwähnt, in Glasgow der Fall.

Hier ist noch die Frage zu erörtern, ob speziell den „Haustieren" eine Bedeutung bei der Pestverbreitung zukommt. Verschiedentlich ist ja über eine seuchenartige Erkrankung unter diesen Tieren zu Epidemiezeiten berichtet worden (Wilms-Hongkong: Hühner und Schweine; Aktison, Pearse und Hunter: Geflügel), indessen kann nach den oben genannten im Laboratorium gewonnenen Erfahrungen (siehe Kap. II) diesen Tieren nur eine geringe Pestempfänglichkeit zugesprochen werden. Speziell umfangreiche Fütterungs- und Impfversuche, welche die Indische Kommission an Schweinen, Kälbern,

Hühnern, Truthühnern, Gänsen und Enten anstellte, konnten die früheren Angaben Simpsons von der Empfänglichkeit dieser Tiere nicht bestätigen. Zu ganz den gleichen Resultaten kamen Watkins-Pitchford (zit. nach Martin) sowie Souza, Arruda und Pinto bei ihren Versuchen auf der Azoreninsel Terceira. Man ist daher wohl berechtigt, den Haustieren als Pestverbreitern keine große epidemiologische Bedeutung zuzusprechen. Eine Ausnahme machen vielleicht die Katzen, die, wenn auch nicht besonders empfänglich für Pest, gelegentlich doch daran erkranken können.

Spontane Pest ist in der Gefangenschaft bei Meerschweinchen, Kaninchen und Affen beobachtet. Auch wurde auf die Möglichkeit, daß durch Fische der Pestkeim eventuell verschleppt werden kann, schon oben angewiesen. Selbst wenn man diese Möglichkeit zugibt, dürfte ihr aber eine Bedeutung bei der Pestverbreitung nicht zukommen. In praktischer Beziehung spielen außer bestimmten Nagern keine weiteren Tiere, selbst nicht die für Pest so empfänglichen Affen und Fledermäuse, eine Rolle. Auf die Bedeutung der Insekten als Pestverbreiter kommen wir mit der Frage, wie wird die Pest von Ratte zu Ratte und dann von Ratten auf den Menschen übertragen?

Für die **Uebertragung der Pest von Ratte zu Ratte** nahm man früher allgemein die Fütterungsinfektion durch Fressen von Pestkadavern oder seltener von Getreide, Früchten usw. an, die mit den Exkreten pestinfizierter Tiere beschmutzt sind. Daß die Exkremente, speziell der Urin dieser Tiere Pestbacillen enthalten können, ist bewiesen. Doch zeigen die Versuche von Maassen, R. Otto, Kister & Schumacher, daß die Kadaver von Pestratten bei Verfütterung nicht sehr lange ihre Infektiosität bewahren. Auch von anderen Autoren liegen eine Reihe negativ ausgefallener Fütterungsexperimente vor.

Die Gefahr der Pestübertragung von Ratte zu Ratte durch den Verdauungsweg wird dadurch verringert, daß die Ratten anscheinend eine gewisse Abneigung haben, angefaulte Kadaver ihrer Artgenossen zu fressen (Maassen, Otto u. a.). Bei Verfütterung von Pestkadavern an Ratten gelang nämlich Otto die Infektion bei Aufbewahrung der Kadaver bei 22° nur noch nach vier, bei Aufbewahrung bei 6° nach sechs Tagen, trotzdem virulente Pestbacillen erheblich länger durch die Tierimpfung nachzuweisen waren. Der Unterschied zwischen diesen beiden Infektionsarten ist nach Otto vielleicht auch noch dadurch zu erklären, daß die in den faulenden Kadavern noch virulent erhaltenen Pestkeime nicht in derartig großer Menge vorhanden sind, daß sie zur Erzeugung einer Freßpest genügen.

Ueberhaupt zeigen sich, wie Kister & Schuhmacher fanden, die Ratten gegenüber der Fütterung auch von virulenten Pestbacillen verschieden empfänglich. So gingen von 148 gefütterten Ratten nur 67 an Pest ein; war das Fütterungsmaterial nur wenig virulent, so blieben alle Ratten am Leben, enthielt es nur wenige, aber virulente Keime und war es zugleich weich, so starb der fünfte Teil; enthielt es dagegen spitze Knochen, die zu Schleimhautverletzungen führen, so starb die Hälfte. Viele Ratten scheinen eine natürliche Resistenz gegen Pest zu besitzen; durch wiederholte Fütterung ließ sich diese Immunität steigern. Der Ausbreitung der Pest unter den Ratten, wenigstens auf dem Fütterungswege, ist also eine gewisse Grenze gesetzt. Auch die Indische Pestkommission hält die Verbreitung der Pest von Ratte zu Ratte auf diesem Weg unter natürlichen Verhältnissen für selten.

Der Kot und Urin von Pestratten und die dadurch verunreinigten Häuser, Schiffe oder Gegenstände spielen gleichfalls bei der Weiterverbreitung der Pest unter den Ratten keine

große Rolle, da die Pestbacillen im allgemeinen wenig resistent sind und bald zugrunde gehen.

Nach Maassen bleibt Rattenkot an Getreide angetrocknet bei einer Temperatur von 22° nur zwei und bei 8° drei Tage lang lebens- und infektionsfähig. Auch Otto konnte im Kot von darmpestkranken Ratten nur 1—3 Tage lang (je nach der Aufbewahrung bei + 22° oder + 8° C) durch den Tierversuch Pestbacillen nachweisen, während Kister & Schumacher ihr Nachweis in trockenem und in dem viel seltener vorkommenden feuchten Kot von Ratten aus Pestschiffen ebensowenig wie in dem trockenen Kot aus den Käfigen ihrer Versuchstiere gelang; nur in ganz frischem Kot wurden Pestbacillen gefunden. Alle Versuche, die Pest durch Mais zu übertragen, der mit Kot und Harn von Pestkranken längere Zeit in Berührung gewesen war, blieben erfolglos. Otto konnte in einer künstlich hergestellten Mischung von Rattenkot, Getreide und Pestkulturen zwar die Bacillen bei 22° fünf, bei 6° neun Tage lang nachweisen, eine Infektion der Versuchstiere gelang indessen durch Verfütterung der Mischung nicht.

Nach diesen Versuchen spielt bei der Pestverbreitung unter den Ratten auf den Schiffen usw. auch die durch Ausscheidungen von Pestratten verunreinigte Ladung keine große Rolle.

Mehr und mehr trat daher gegenüber der Ansicht von der Verbreitung der Pest durch Infektion beim Fressen infizierter Kadaver oder durch Exkrete pestkranker Tiere verschmutzter Ladung die **Lehre von der parasitären Pestübertragung** in den Vordergrund (Ogata, Simond, Hankin, Sticker, Yersin, Loir, Curry, Thompson, Tidswell, Zirolia), zunächst nicht, ohne Widerspruch von verschiedenen Seiten (speziell hinsichtlich ihrer Bedeutung für den Menschen) erfahren zu haben.

Yersin, Hankin und Nuttall zeigten, daß die Dejekte von Fliegen und Ameisen nach Fütterung mit Pestmaterial virulente Pestbacillen enthielten. Ogata erzeugte bei einer Maus dadurch Pest, daß er Flöhe von einer Pestratte auf sie brachte; er glaubte daher, daß die Pestbacillen meist durch Insekten, wie Flöhe und Moskitos, verschleppt werden. Simond stellte auf Grund experimenteller Untersuchungen die Theorie auf, daß die Uebertragung der Pestbacillen von Ratte zu Ratte und von Ratte zu Mensch in erster Linie durch Vermittlung der Flöhe stattfindet. Simond gelang es wiederholt, mit infizierten Flöhen Pest auf Mäuse zu übertragen. Setzte er gesunde Ratten zu einer an der Pest gestorbenen, aber von Ungeziefer freien Ratte, so erkrankten sie nicht an Pest; wurden sie dagegen, in einen Drahtgitterkäfig eingeschlossen, in einen Behälter gesetzt, in dem sich eine pestkranke, mit Flöhen besetzte Ratte befand, so erkrankten sie an der Pest. Simond, Tidswell u. a. gelang auch der Nachweis von Pestbacillen in den auf pestkranken Ratten schmarotzenden Flöhen. Zirolia fand, daß sich Pestbacillen an Flöhen lange Zeit (7—8 Tage) lebensfähig und virulent erhalten, sich sogar vermehren könnten.

Grundlegende Versuche für die Uebertragung der Pest durch Flöhe lieferten Gaurhier & Raybraud, die auch zeigten, daß die Rattenflöhe tatsächlich auch den Menschen befallen. Von 16 auf Ratten gefangenen Flöhen (darunter 7 Pulex fasciatus) bissen 15 Menschen, auf deren Haut sie gesetzt waren; ferner gelang es ihnen wiederholt einwandsfrei durch infizierte Flöhe Pest auf Ratten zu übertragen.

Demgegenüber hatte Kolle bei seinen Versuchen völlig negative Resultate gehabt. Die Versuchsanordnung war die, daß von den mit Ungeziefer besetzten Ratten, wenn sie an Pest gestorben waren, die Flöhe, soweit dies möglich war, auf eine frische Ratte übertragen wurden. In den meisten Fällen fand man allerdings schon beim Tode der mit Ungeziefer besetzten pestkranken Tiere, daß die meisten während des Lebens an den Ratten befindlichen Flöhe von dem Wirt nach dem Tode abgekrochen waren und sich in die Spreu des Käfigs verkrochen hatten. Um diesen höchstwahrscheinlich infizierten Flöhen Gelegenheit zu geben, auf neue Ratten die Pest zu übertragen, wurden in einen so infizierten Käfig frische Ratten hineingesetzt. Da, wo noch reichlich Gelegenheit war, Ungeziefer an den Pestkadavern zu sehen, wurden die Kadaver auf einige Stunden in einen

frischen Käfig gelegt und dann frische Ratten hineingesetzt, nachdem die Kadaver wieder entfernt waren. In keinem der so angestellten Versuche kam es zu einer Uebertragung der Infektion auf die gesunden Tiere, obgleich in mehreren Fällen der direkte Uebergang des Ungeziefers von den infizierten Ratten auf die gesunden dadurch festgestellt werden konnte, daß sich auf den gesunden Tieren mehr Flöhe nach einiger Zeit nachweisen ließen, als vorher vorhanden waren.

Kister & Schumacher hatten bei ähnlichen Versuchen vollkommen negative Resultate. Bei ihrer Versuchsanordnung war die infizierte Ratte mit Flöhen von der gesunden nicht durch ein Drahtgitter, sondern durch eine Blechwand getrennt, um jede Möglichkeit einer direkten Uebertragung von Ratte zu Ratte zu verhindern, was früher nicht ausgeschlossen war. Auch eine Reihe anderer Forscher vertraten auf Grund eigener Beobachtungen und der genannten Versuche die Ansicht, daß die Insekten, namentlich die Flöhe, bei der Verbreitung der Pest wenig in Frage kommen. Zwar wies schon Noc auf die Verschiedenheit der Laboratoriumsversuche von den Verhältnissen in der Natur hin, indessen brachten erst einen Fortschritt in dieser Frage die eingehenden Untersuchungen der Indischen Kommission.

Auch Nuttall bezweifelte die Verbreitung der Pest durch die Flöhe, ebenso Galli-Valerio; letzterer hob besonders hervor, daß die auf Ratten vorkommenden Flöhe niemals auf den Menschen gehen. Aber schon Tidswell fand bei der australischen Epidemie 1900—1901 nicht nur virulente Pestbacillen in dem Magen von Flöhen, die an pestkranken Ratten gesessen hatten, sondern er konnte auch feststellen, daß von vier verschiedenen Arten von Rattenflöhen drei, darunter die am häufigsten gefundene Art Pulex fasciatus, auch an den Menschen gingen.

Bevor wir auf die besonders von dieser Kommission gesammelten neueren Erfahrungen eingehen, muß hier kurz über die Naturgeschichte der Flöhe einiges vorausgeschickt werden (s. auch Harms, Med. Klinik, 1911, Nr. 35). Die Flöhe gehören zu den Insekten. Sie machen eine vollständige Verwandlung durch. Die Dauer der Entwickelung beträgt etwa 4 Wochen; sie geht im Sommer und in heißen Ländern etwas schneller vor sich als im Winter und in kalten Ländern. Das Weibchen legt 6—12 Eier, aus denen nach 5—6 Tagen die augen- und beinlosen Larven schlüpfen. Die jungen Larven besitzen ein eigentümliches Organ, den Eizahn, einen Chitinhöcker, der zum Aufbrechen der Eischale dient und bei der ersten Häutung verloren geht. Kurz vor der Verpuppung, die etwa 10 Tage nach dem Ausschlüpfen stattfindet, spinnt sich die Larve einen Kokon; aus der Puppe schlüpfen die fertigen Tiere nach etwa 10 Tagen aus. Sie besitzen einen Stech- und Saugapparat. Das Saugrohr wird gebildet von den beiden Oberkiefern (Mandibeln) in Verbindung mit der Oberlippe, welche von den Mandibeln fest umschlossen wird, während die Unterlippe an seiner Bildung nicht beteiligt ist. Beim Stechen dringen die Mandibeln in die Haut ein und mit ihnen die Oberlippe, die wegen ihres stumpfen Endes von selbst nicht in die Haut dringen könnte. Nach Wagner (zit. nach Harms) verlängern sich die verdickten Wände der Oberlippe nach hinten zu je zwei Plättchen, die mit den Mandibeln einen anderen Kanal begrenzen, den er als das eigentliche Saugrohr betrachtet, während der Hohlkanal der Oberlippe nur als Ausflußgang der Speicheldrüse dient. Falls mit dem Speichel Pestbacillen entleert würden (was nicht der Fall zu sein scheint), könnte der Floh beim Saugen die Pestkeime übertragen. Wahrscheinlicher ist aber, daß dies eher durch die Faeces geschieht, die der Floh regelmäßig beim Saugen absetzt. Wird der Floh beim Saugen nicht gestört, so saugt er sich ganz voll und man sieht dann nach einiger Zeit Blut aus seiner Analöffnung heraussickern.

Als Ueberträger der Pest kommt in erster Linie der Floh der Hausratte (Mus rattus), Pulex cheopis in Betracht (Loemopsylla cheopis, Pulex pallidus, Pulex witherbergi, Pulex philipinensis, Pulex murinus*). Er ist nach Ansicht Rothschilds in wärmeren Gegenden der allgemein verbreitete Rattenfloh und an den verschieden-

*) Pulex cheop. gehört in die von Taschenberg 1880 mit Pulex pallidus bezeichnete Gruppe. Die aufgeführten Namen bezeichnen an verschiedenen Orten aufgefundene Cheops-Arten, die sich zum Teil durch geringe Merkmale unterscheiden. Eine Uebersicht der auf Ratten, Mäusen und Wühlmäusen gefundenen Flöhe gibt zugleich mit ihrer Systematik und Beschreibung sowie einer Wirtliste Tiraboschi, (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 48).

sten Orten gefunden: in Asien (Britisch-Indien, Niederländisch-Indien, Manila, Japan, Formosa usw.), Australien, Afrika (Sudan, Dongola, Transvaal, Ostafrika, Aegypten, Algier, Tunis), Europa (Genua, Marseille, Hamburg), Nord- und Südamerika.

Außer ihm wurden auf Ratten u. a. häufiger gefunden (siehe Taf. XIV und XV):

1) Ceratophyllus fasciatus, der gemeine Rattenfloh; eigentlicher Wirt: Mus decumanus;

2) Pulex irritans, der Menschenfloh;

3) Ctenocephalus canis, der Hundefloh und Ctenoceph. felis, der Katzenfloh (Pulex serraticeps);

4) Ctenopsylla musculi, der Mäuse- und Rattenfloh;

5) Sarcopsylla (Echidnophaga) gallinacea, der Hühner- (Vögel-)floh.

Der indische Rattenfloh wurde in Bombay auf Ratten jeder Art, Meerschweinchen, Katzen, Kaninchen, Antilopen, Känguruhs und Menschen lange Zeit lebend gehalten. Dagegen fanden sich dort Menschenflöhe (P. irritans) sehr selten auf anderen Tieren; auch starben sie in Behältern mit Ratten und Meerschweinchen sehr schnell ab. Der Katzen- und Hundefloh (Ctenocephalus felis und canis) wurde bei zahlreichen Wirtstieren und auch beim Menschen gefunden.

Die wesentlichsten Kennzeichen der einzelnen Floharten sind nach Fromme folgende:

Ein in die Augen fallendes Unterscheidungsmerkmal ist der am vorderen Brustsegment befindliche Borstenkamm. Ihn besitzen Ceratophyllus fasciatus, P. felis und Ctenopsylla musculi. Die beiden zuletzt genannten Floharten weisen außerdem noch eine periorale Borstenreihe auf und sind untereinander wieder dadurch zu unterscheiden, daß Ctenopsylla musculi, abgesehen von der steileren spitzwinkligeren Form des Kopfes und den kleinen Augen, eine kurze periorale Borstenreihe zeigt, während bei P. felis entsprechend der Kopfform die kräftigen Mundborsten in größerer Ausdehnung angeordnet sind. Von den drei übrig bleibenden borstenkammfreien Floharten scheidet Sarcopsylla gallinacea leicht aus durch seine breite, winklige Kopfform. Es bleibt also schließlich übrig, die Differentialdiagnose zwischen Pulex cheopis und P. irritans zu stellen. P. cheopis ist im ganzen kleiner und meist blasser gefärbt als P. irritans, weshalb ihm auch wohl die Bezeichnung P. pallidus zugelegt ist. Wesentlich ist dann aber die Zahl und die Anordnung der am Kopfe befindlichen Borsten. P. irritans zeigt eine Borste im hinteren unteren Winkel des Kopfteiles, während bei P. cheopis der an den Brustteil grenzende Rand des Kopfteils jederseits mit einer Reihe von 4—5 Borsten besetzt ist. Weiterhin sind 2 Borsten bemerkenswert, deren Ursprungsstellen in einer Linie liegen, die zum vorderen oberen Teil des Kopfes geht und mit der erwähnten Borstenreihe einen Winkel bis 90° bilden. Leicht zu erkennen ist sodann die Lage der Augenborste, die vor dem Auge ansetzt, und zwar bei P. cheopis in Höhe des oberen Augenrandes und bei der Besichtigung infolgedessen meist über dem Auge nach hinten unten verläuft, während sie bei P. irritans meist in der Nähe des unteren Randes ihren Ursprung nimmt. Beiden Arten gemeinsam ist die Lage der Mundborste.

Der P. cheopis hat im Gegensatz zu P. irritans eine längere sogenannte Antipygidialborste, jene auf dem 7. Abdominalsegment an der Rückseite entspringende stachelartige Borste. Beim Weibchen läßt sich ferner das Größenverhältnis dieser Borste zu der sogenannten Pyramidalborste differentialdiagnostisch verwerten, indem die letztere bei P. cheopis stets kleiner, dagegen bei Irritans gleich lang oder größer als die Antipygidialborste ist. Ein Unterschied besteht sodann in der Form und Größe der Krallen, die bei P. cheopis schmaler und kleiner sind als bei P. irritans.

Weitere Unterscheidungsmerkmale beziehen sich z. B. auf die Abdominalsegmente, auf die Anordnung der Beinborsten, auf die Größenverhältnisse der Beinsegmente, der Kieferarten.

Das ausgewachsene Flohmännchen ist gewöhnlich kleiner als das ausgewachsene Weibchen. Der Leib des Weibchens hat mehr eine ovale Form, während das Männchen dadurch, daß die Rückenlinie im Vergleich zur Bauchlinie wesentlich kürzer ist und geradliniger verläuft, eine deutlich andere Bauchform zeigt. Häufig lassen sich beim Weibchen die ovalen Eier und das dunkel erscheinende schlauchförmige Gebilde des Eierstockes erkennen, während beim Männchen dem sternalen Leibesrande parallel laufende und sich nach vorn oben einwindende schlauchähnliche Gebilde zeigen, die als männliche Geschlechtsorgane zu deuten sind.

Die Entwickelung und Lebensweise des **Rattenflohes** ist nach den Untersuchungen der Indischen Kommission folgende (s. a. Oesterr. Sanitätswesen, Heft 17/18, 1911).

♀ Pulex cheopis, Rothschild.

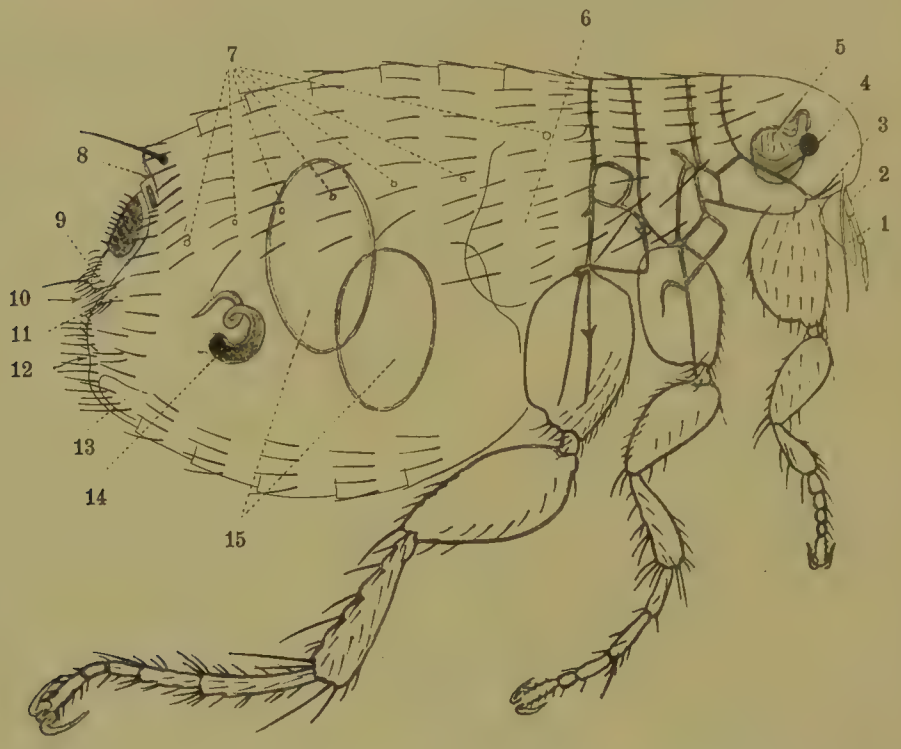


Fig. 15. 1 Maxilla. 2 Maxillarpalpe (Taster). 3 Mundborste. 4 Augenborste. 5 Antenne (Fühler). 6 Flügelschuppe. 7 Stigmata. 8 8. Rückenschiene (Tergit). 9 Pyramidalborste der 9. Rückenschiene. 10 Anus. 11 9. Bauchschiene (9. Sternit). 12 Vagina. 13 8. Bauchschiene. 14 Samentasche. 15 Eier.

Das Weibchen legt die Eier, aus denen sich die Larve entwickelt, meist in staubige Ecken, Dielenritzen usw. Aus der Larve, die sich in 8 Tagen etwa einspinnt, schlüpft nach 7—14 Tagen der Floh heraus. Unter günstigen Verhältnissen dauert die Entwickelung beim Pulex cheopis vom Ei bis zur Imago 21—22 Tage. Junge Tiere können bis zu 14 Tagen ohne Futter leben, während ältere innerhalb einer Woche sterben, sobald man sie hungern läßt. Auf trockener Kleie, Wolle, Reis etc. hielten sich die Flöhe nur 6—7 Tage, auf Sand mit befeuchtetem Kot lebten sie dagegen bis zu 14 Tagen.

Während sich Pulex cheopis auf Ratten bis zu 41 Tagen hielt, lebten Rattenflöhe, die täglich 2mal Gelegenheit hatten Menschenblut zu saugen, nur 27 Tage und bei Fütterung am Meerschweinchen 20 Tage. Pulex cheopis saugt am Meerschweinchen ebenso prompt wie an der Ratte, er greift auch den Menschen an (Tidswell, Gauthier & Raybaud, Liston), aber unter natürlichen Bedingungen wohl nur wenn er hungrig ist, z. B. wenn Ratten nicht zu erreichen sind oder schließlich die Flöhe im Vergleich zu den Ratten in großer Ueberzahl vorhanden sind. Ein infizierter Floh kann sich auf einem Menschen eine gewisse Zeit aufhalten, ohne Blut zu saugen (Indische Kommission, 3. Bericht).

Nach Gauthier & Raybaud, McCoy & Mitzmain sowie Martin & Chick sticht Ceratophyllus fasciatus auch Menschen, dagegen

Ctenopsylla musculi nur, wenn in der Gefangenschaft ihr zusagendes Blut fehlt (s. a. S. 318).

Für die Entscheidung der Frage nach der **Bedeutung der Flöhe bei der Pestverbreitung** sind besonders die bereits erwähnten Versuche der Mitglieder der Indischen Kommission von größter Bedeutung geworden. Liston ließ sechs Meerschweinchen in Pesthäusern, in denen tote Pestratten gefunden worden waren, frei herumlaufen; an zwei Meerschweinchen fanden sich zehn Rattenflöhe und bei drei

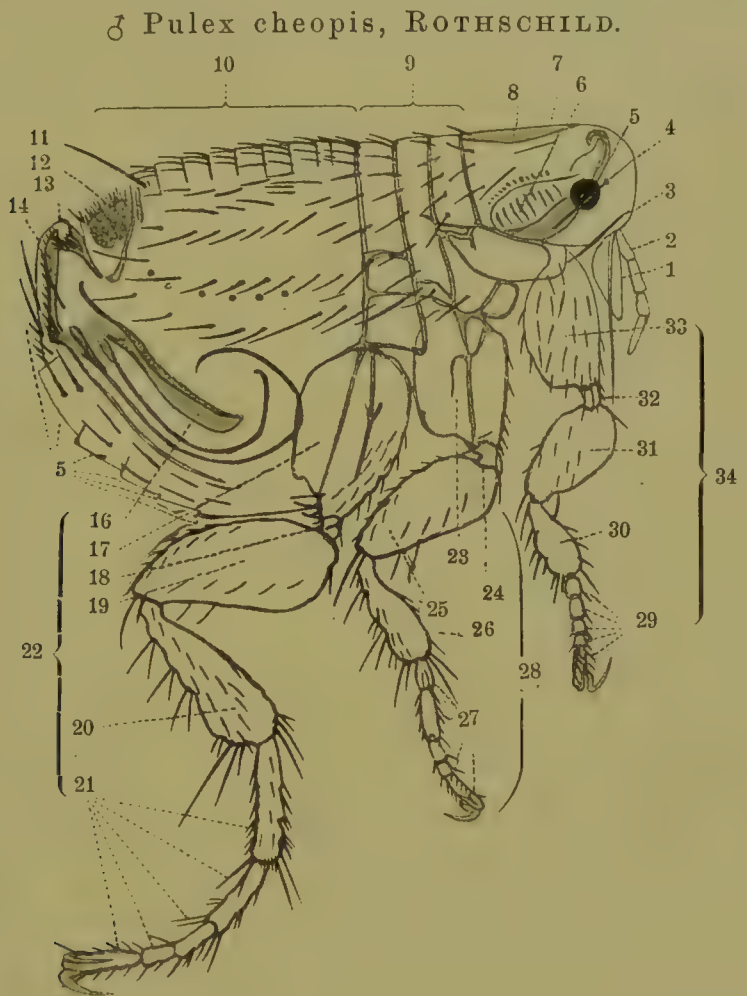


Fig. 16. 1 Maxilla. 2 Maxillarpalpe. 3 Mundborste. 4 Augenborste. 5 Auge. 6 Antenne. 7 Kopf. 8 Rückenrinne. 9 Thorax. 10 Rückenschienen (Tergiten). 11 Antipydigialborste. 12 Pygidium (Steiß). 13 Haken (9. Sternit). 14 8. Bauchschiene (8. Sternit). 15 Bauchschienen (Sterniten). 16 Penisplatte. 17 Hüftglied (Coxa). 18 Schenkelring (Trochanter). 19 Femur. 20 Tibia. 21 Tarsus. 22 Hinteres Bein. 23 Hüftglied. 24 Schenkelring. 25 Femur. 26 Tibia. 27 Tarsus. 28 Mittleres Bein. 29 Tarsus. 30 Tibia. 31 Femur. 32 Schenkelring. 33 Hüftglied. 34 Vorderes Bein.

dieser Flöhe wurde in ihrem Magen zahlreiche Pestbacillen nachgewiesen. Die Pestbacillen gehen also im Magen der Flöhe nicht zugrunde, sondern vermehren sich und können so durch den Biß weiter verbreitet werden. Durch diese Versuche wurde zugleich nachgewiesen, daß Rattenflöhe auf einen fremden Wirt, auf Meerschweinchen, die sonst Rattenflöhe nicht beherbergen, übergehen können. Wenn weiter Pestratten mit gesunden Ratten in einem Käfig zusammen gehalten wurden, so wurden diese nicht infiziert, sobald die Flöhe von den

Pestratten sorgfältig entfernt waren. Sehr interessant sind folgende Beobachtungen von Liston: Im März 1903 trat eine Pestepidemie unter den Meerschweinchen im zoologischen Garten in Bombay auf; bei der Untersuchung der pestkranken Meerschweinchen wurden auch hier Rattenflöhe (P. cheopis) festgestellt und zugleich tote Ratten in der Nachbarschaft der Käfige gefunden, während sonst die Meerschweinchen keine Flöhe oder höchstens vereinzelte Exemplare von Ceratoph. serraticeps beherbergten. Daß der Rattenfloh auch auf den Menschen übergehen kann, zeigte folgender Fall: Am 6. April 1904 wurde in einem Gebäudekomplex reichliches Rattensterben beobachtet, plötzlich hörten die Todesfälle auf und am 11. April traten in den Räumen so viele Flöhe auf, daß die Bewohner das Innere verließen und außen auf der Veranda schliefen; am 17. April erkrankten dann zwei Personen an Pest. Von den am 20. April bei diesen Personen gesammelten 30 Flöhen waren 14 Rattenflöhe (P. cheopis), während in nichtinfizierten Häusern von 246 Flöhen bei Menschen nur einmal ein Rattenfloh gefunden wurde. Auch in Sydney wurden nach Tidswell Arbeiter auf einer Werft, auf der viele tote Ratten gefunden worden waren, von Flöhen überfallen, so daß sie sich die Hosen unten zubinden mußten. Auf Grund seiner Beobachtungen nahm Liston an, daß die so oft beobachtete Uebertragung der Pest durch Kleider nicht durch die Kleider selbst, sondern durch die daran sitzenden Flöhe erfolge. Das häufig konstatierte epidemische Verhalten der Pest, zuerst der Ausbruch unter den Ratten mit zahlreichen Todesfällen, dann eine Abnahme und dann das Auftreten beim Menschen würde zweifellos durch die Annahme der Floh-Theorie eine befriedigende Erklärung finden.

Die eingehenden und sehr sorgfältigen Untersuchungen über diese Frage, welche in Bombay und im Punjab von der auf Anregung des Lister-Instituts in London zusammengetretenen Kommission fortgeführt wurden (Lamb, Liston, Petrie, Rowland u. a.), haben viele hierfür sprechende Tatsachen ergeben. Der gewöhnliche Rattenfloh in Indien ist der Pulex cheopis, der im Gegensatz zu den in Europa gefundenen Flöhen auch auf den Menschen geht, besonders wenn er seinen gewöhnlichen Wirt nicht erreichen kann. In Häusern, welche von Rattenflöhen heimgesucht sind, konnte er in großen Mengen bei Menschen gefangen werden. Bei den ersten Versuchen über die Uebertragung der Pest von Ratte zu Ratte, die eine Nachprüfung der Versuche von Gauthier & Raybaud beabsichtigten, wurden zwei Drahtkäfige in einen Kasten gestellt, die voneinander durch eine feine Musselinart getrennt waren; die Ratten konnten so mit dem Körper, den Exkrementen und dem Urin der anderen Gruppe nicht in Berührung kommen, aber die Flöhe hatten freien Zutritt von einer zur anderen. In den einen Käfig wurde eine mit Pest geimpfte Ratte gesetzt, zusammen mit 10—20 Flöhen (Pulex cheopis), die von den Ratten aus Bombay aufgelesen waren; sobald die geimpfte Ratte tot aufgefunden wurde, wurde eine gesunde Ratte in den anderen Käfig gesetzt. Die tote Ratte wurde in ihrem Käfig noch 8—9 Stunden belassen, und dann herausgenommen und auf Septikämie untersucht. Wenn sich mikroskopisch keine Pestbacillen im Blute finden ließen, wurde der Versuch ausgeschaltet, da die Möglichkeit einer Uebertragung durch Flöhe ausgeschlossen oder wenigstens höchst unwahrscheinlich war. In 69 Proz. der Versuche, bei

denen das Empfangstier eine weiße, aus England importierte Ratte war, bekam die Ratte Pest, aber nur bei 19 von 50 Versuchen (38 Proz.), bei denen die zweite Ratte eine wilde aus Bombay war, die gegen Pest resistenter ist (37 Proz. der mit Mus rattus und 40 Proz. der mit Mus decumanus angestellten Versuche hatten Erfolg). In vielen Fällen hatten die bei Beendigung des Versuches im Käfig gefangenen Flöhe Pestbacillen im Magen. In einer weiteren Versuchsreihe wurden Ratten mit einer virulenten Pestkultur geimpft, in flohdichten Käfigen abgesondert und mit Rattenflöhen beschickt. Wenn eine von diesen Ratten an Pest starb und ihr Blut bei der Untersuchung Bacillen enthielt, wurden ihre Flöhe gefangen und in einen frischen, flohdichten Käfig gebracht, in den eine gesunde Ratte gesetzt wurde. Bei 8 Versuchen unter 13 (61 Proz.) starb die zweite Ratte an Pest, wenn weiße Ratten verwendet wurden, und bei 13 von 25 Versuchen (52 Proz.), wenn die Flöhe auf Ratten aus Bombay gebracht wurden, und zwar wurden in 9 Versuchen Hausratten verwandt mit 49 Proz. Erfolg und in 6 Versuchen Wanderratten mit 66 Proz. Erfolg. Somit war der sichere Nachweis erbracht, daß sich die Pest durch Flöhe von Pestratten auf gesunde Ratten übertragen läßt.

Weitere Versuche wurden über die experimentelle Erzeugung von Epidemien unter Meerschweinchen angestellt. Mit Pest infizierte Meerschweinchen wurden in ein zu diesem Zweck besonders erbautes Haus (Hütte aus Ziegeln) gebracht und gesunde Meerschweinchen dazu gesetzt; es kam zu keiner Ansteckung der gesunden Tiere, wenn Flöhe ausgeschlossen waren, trotz der engen Berührung mit den pestinfizierten Tieren und ihren Exkrementen; wenn Rattenflöhe vorhanden waren, breitete sich eine einmal ausgebrochene Epidemie von Tier zu Tier aus, wobei die Schnelligkeit des Umsichgreifens in direkten Beziehungen zu der Zahl der vorhandenen Flöhe stand. Eine Pestepizootie brach auch aus, ohne daß die gesunden Tiere mit den infizierten überhaupt in Berührung gekommen waren. So wurden bei einem Versuche die gesunden Meerschweinchen erst dann hineingesetzt, als das letzte gimpfte Meerschweinchen gestorben und weggeschafft worden war. Interessant war dabei, daß die Bubonen fast in 90 Proz. in den Drüsen des Nackens saßen, wo sich auch die meisten Flöhe fanden. Die Pest erlosch, wenn die Flöhe entfernt wurden; auch durch „gefangene" Rattenflöhe gelang die Uebertragung. Die Pest ließ sich ferner durch den Rattenfloh nicht nur vom Meerschweinchen auf die Ratte, sondern auch umgekehrt übertragen, ebenso auch vom Meerschweinchen auf den Affen. Bei den Flohversuchen konnte ein Schutz der Tiere gegen die Pestinfektion erreicht werden, wenn die Käfige mit einem 6 Zoll breiten Streifen aus „Fliegenleim" umgeben wurden. Derartige „Fußangeln" (tanglefoot) fingen die Flöhe auf, so daß sie nicht zu den gesunden Tieren gelangen konnten.

Um festzustellen, ob die Ansteckung auch in den Pesthäusern in Bombay von Flöhen aus erfolgt, ließ man Meerschweinchen nachts in Häusern, in denen Pestfälle unter Menschen vorgekommen oder pestinfizierte Ratten gefunden worden waren, frei umherlaufen. Der Rattenfloh ging gern auf diese Tiere, sie erwiesen sich als gute „Flohfallen". Im Durchschnitt wurden in jedem Zimmer 20 Flöhe so gefangen, und zwar fanden sich in pestverseuchten Häusern 12mal

soviel, wie in pestfreien; bei manchen Versuchen wurden am nächsten Morgen auf einem Paar Meerschweinchen bis zu 263 Flöhe gefunden, fast ausschließlich Rattenflöhe. Unter 42 Versuchen wurden in zwölf Häusern (29 Proz.) eines oder mehrere der hineingebrachten Meerschweinchen, die man 18—40 Stunden frei darin herumlaufen ließ, infiziert und starben, ins Laboratorium gebracht, an Pest. Bei späteren Versuchen starben nur 18 Proz. der Meerschweinchen an Pest. Bei fast allen fand sich der Primärbubo in der Cervikalgegend, nur bei einem wurden multiple Bubonen in der Axillar- und Cervikalgegend beobachtet. In Häusern, die mit schwefeliger Säure ausgeräuchert oder mit Sublimat (1:750) nach der gewöhnlichen Methode desinfiziert waren, wurden bei 31 Versuchen im Durchschnitt 40 Flöhe gefangen; in neun Fällen = 9 Proz. kam es zur Infektion der frei herumlaufenden Meerschweinchen, die größtenteils Cervikalbubonen hatten.

Die Flöhe von Pestratten, die man in Pesthäusern tot oder krank fand, wurden im Laboratorium auf andere Tiere gesetzt und übertrugen in 41 Proz. die Pest, wobei sich stets Cervikalbubonen fanden. Ebenso wurden Pestbacillen übertragen durch Flöhe von Meerschweinchen und anderen Tieren, die man einige Stunden in Pesthäusern hatte frei laufen lassen. Wurden Meerschweinchen in Pesthäusern 48 Stunden in Käfigen gehalten, die durch feine Metallgitter gegen Flöhe geschützt waren, und daneben Meerschweinchen in Flöhen zugänglichen Käfigen, so wurden bei den ersteren Flöhe niemals, bei den letzteren in der Mehrzahl der Fälle, aber seltener als bei den frei herumlaufenden Meerschweinchen gefunden; ferner blieben die in den Käfigen geschützten Tiere gesund, von den nicht geschützten erkrankten und starben mehrere mit Cervikalbubonen. Von 247 in Pesthäusern gefangenen Flöhen waren 60 Proz. Menschen-, 34 Proz. Ratten- und 6 Proz. Katzenflöhe. Im Mageninhalt der Flöhe fanden sich zahlreich pestähnliche Bacillen, und zwar bei 23 der 77 untersuchten Rattenflöhe, dagegen nur bei einem der 85 untersuchten Menschenflöhe (s. a. weitere Untersuchungen S. 319). Diese Versuche, die unter natürlichen Verhältnissen in den Tropen angestellt worden sind, zeigen also, daß der gemeine indische Rattenfloh (P. cheopis) die Pestbacillen von Ratte zu Ratte, von Ratten auf Meerschweinchen und auch auf Affen übertragen kann.

Blutuntersuchungen an infizierten Ratten ergaben, daß kurz vor dem Tode bis gegen 100 Millionen Keime in 1 ccm sich finden; ein Insekt, das kurz vor dem Tode Blut saugt, nimmt also zahlreiche Pestbacillen auf.

Die Größe des Flohmagens wurde auf etwa 0,5 cmm bestimmt, so daß ein Floh, der das Blut einer septikämischen Pestratte aufnimmt, etwa 5000 Keime in seinen Magen einverleibt.

Bei ihren Untersuchungen stellte die Indische Pestkommission eine Vermehrung der Pestbacillen im Magen der Flöhe fest, die zu Epidemiezeiten 6mal größer war als in epidemiefreien Zeiten; auch konnten Pestbacillen im Mastdarm und dem Kot von Flöhen, die von Pestratten stammten, nachgewiesen werden; der Kot war für Meerschweinchen bei subkutaner und kutaner Impfung infektiös. Dagegen enthielten andere Körpergegenden, vor allem die Speicheldrüse, nie Pestbacillen; nur im Oesophagus wurden vereinzelte Pestbacillen gefunden. Ein einzelner Floh konnte die Pest übertragen. Die Uebertragung geschah durch Männchen und Weibchen. Der Flohstich eines gesunden Flohes schaffte schon eine genügende Eingangspforte für die Infektion mit Septikämieblut. — Auch die Untersuchungen der Japaner auf Formosa sprechen für diese Möglichkeit. Impfte man Meerschweinchen durch makroskopisch

nicht sichtbare Nadelstiche mit Pest, so konnte diese kleine Wunde die Infektionspforte darstellen.

Die Flöhe können verschieden lange infektiös bleiben, zu Epidemiezeiten waren sie es bis zu 15 Tagen nach der Aufnahme von infektiösem Blut; in epidemiefreien Zeiten wurde kein Tier nach dem 7. Tage infektiös befunden. Daß eine Vermehrung der Pestbacillen in dem Magen der Flöhe stattfindet, schließt Niclot daraus, daß sich hier die Erreger so zahlreich, wie in Bubonen- und Milzausstrichen finden und auch Kettenbildung zeigen, wie sie sonst nur auf künstlichem Nährboden vorkommt. Die Untersuchungen der Indischen Kommission haben weiter gezeigt, daß 3—4 Tage nach dem Saugen an einer an Pestsepsis leidenden Ratte 50 Proz. der Flöhe Pestbacillen in ihrem Verdauungskanal enthalten. Die Uebertragung der Pest erfolgt entweder durch den Flohstich oder durch Verreibung des Flohes auf der Haut. Die Zahl der infizierten zu Epidemiezeiten betrug auf den Ratten 43 Proz. der gefangenen Flöhe (an den vier ersten Tagen); am 6. Tage wurden noch 15 Proz., am 8. 16 Proz. und am 12. 9 Proz. der Flöhe infiziert befunden. Zu epidemiefreier Zeit wurden während der ersten sechs Tage nur 5,2 Proz. infiziert gefunden (nach Martin).

Gauthier & Raybaud, welche früher schon festgestellt hatten, daß Ceratophyllus fasciatus 63 Tage und noch länger, Pulex cheopis nur 10—11 Tage im Hungerzustande bei niederer Temperatur lebend erhalten werden können, fanden, daß Ceratophyllus, im Hungerzustande bei Eistemperatur gehalten, nach dem Saugen an pestkranken Ratten noch nach 45 Pagen diese infizieren könne.

Aber nicht nur künstlich im Experiment, sondern auch in der Freiheit erfolgt die Uebertragung der Pest unter den Ratten durch Flöhe.

Flohzahl (Pulex cheopis) in den einzelnen Monaten und Häufigkeit der Rattenpest. (Nach Beobachtungen in den Punjabdörfern Dhand und Kasel.)

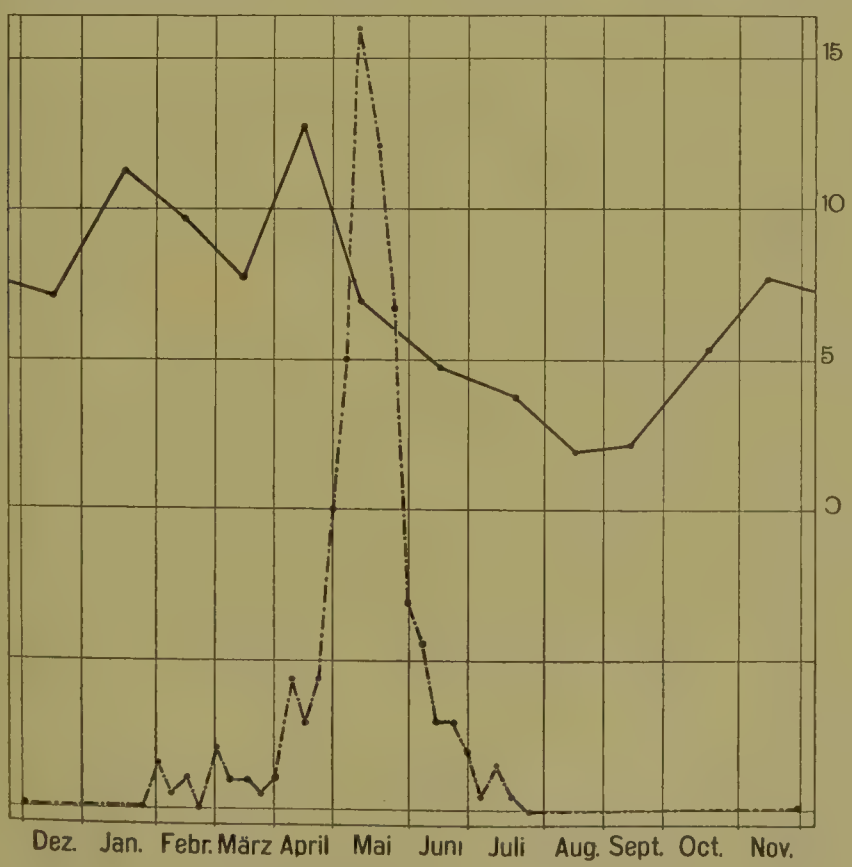


Fig. 17.

Für diese Tatsache sprechen außer den oben mitgeteilten Untersuchungsergebnissen über den Zusammenhang von akuter und chronischer Rattenpest die engen Beziehungen zwischen Ausbruch der Rattenpest und Flohzahl (s. Kurve Fig. 17), sowie besonders die Befunde, welche die Indische Kommission bezüglich der Lokalisation des primären Bubo bei den eingefangenen Pestratten erhoben hat. Während bei künstlich durch Fütterung infizierten Ratten nur in 36 Proz. Halsbubonen und in 72 Proz. Mesenterialbubonen gefunden wurden, fand sich bei den gefangenen, ebenso wie bei den künstlich durch Flöhe infizierten Ratten ein Ueberwiegen der Halsbubonen und niemals Mesenterialbubonen. Die folgende Tabelle veranschaulicht die Ergebnisse der Untersuchungen bezüglich der Häufigkeit der Bubonen bei den natürlichen Infektionen in der Freiheit und den künstlichen im Laboratorium durch Flöhe bzw. durch Fütterung.

	Infektion	Künstliche Infektion	
	a) in der Freiheit	b) durch Flöhe	c) durch Fütterung
Untersuchte Ratten (Anzahl)	5188	117	119
Ratten ohne Bubonen (Proz.)	16	18	8
Halsbubo „	72	61	36
Achselbubo „	23	22	1
Inguinalbubo „	18	35	1
Mesenterialbubo „	0	0	72,5

Auch die Beobachtungen an anderen Orten sprechen dafür, daß die Pest von Ratte zu Ratte durch Vermittelung der Flöhe übertragen wird. Nach Wherry, Walker & Howell fanden sich in San Franzisko bei 88 sezierten Pestratten: 52mal Hyperämie der Subcutis, 74mal Hyperämie und Vergrößerung der Lymphknoten, 13mal typische Bubonen, 60mal Milztumor, 63mal Hydrohämothorax, 13mal Lebernekrosen.

Auch diese Befunde sprechen nicht für „Freßpest", sondern für die Infektion durch Flöhe.

Schließlich lassen auch die jüngsten Versuche der Indischen Kommission sich dafür anführen, daß in Freiheit der „Freßlust" keine besondere Bedeutung zukommt. Da die ersten Versuche, welche die Bedeutung der Flöhe bei der Verbreitung der Pest beweisen sollten, hauptsächlich an Meerschweinchen und weißen Ratten ausgeführt waren, wurde ihre allgemeine Gültigkeit bezweifelt. Die Indische Kommission hat daher neue Versuche in gleicher Weise auch an wildlebenden Ratten ausgeführt. Derartige Versuche waren zwar schon früher von der Indischen Kommission angestellt worden, hatten aber zu keinem beweisenden Resultat geführt. Die neuen Versuche wurden so angestellt, daß gesunde Ratten in kleinen „Hütten" mit anderen Ratten, die mit Pest geimpft waren und später daran zugrunde gingen, zusammengesetzt wurden. In einem Teile der Hütten waren reichlich Rattenflöhe, in den anderen keine. Dort, wo Flöhe vorhanden waren, ging die Hälfte der gesunden miteingesperrten Ratten an Pest ein, in den flohfreien nicht eine einzige. Das Vorhandensein von Flöhen und nicht das Auffressen der toten

Ratten ist also darnach die Ursache der Pestausbreitung auch bei den wilden Ratten.

Kuraoka, welcher, als Medizinalinspekteur beim Generalgouvernement Formosa, die Flohfrage zum Gegenstand seiner Untersuchungen machte, konnte (nach Takaki) folgendes nachweisen. Einmal konnte auch er regelmäßig Ratten und Meerschweinchen durch Flöhe infizieren, sobald die mit Pest geimpften Tiere, an denen die Flöhe gesogen hatten, merkliche Symptome von Pestseptikämie zeigten. Um die Frage zu lösen, wie die Flöhe die Pest übertragen, ob dies durch den einfachen Stich beim Blutsaugen geschehe, oder dadurch, daß die gesunden Ratten die stechenden Flöhe fangen und fressen oder durch den bacillenhaltigen Kot der Flöhe, wurde eine Anzahl Flöhe, die an pestseptikämischen Tieren gesogen hatten, in zwei Gruppen geteilt. Die Flöhe der einen Gruppe wurden 5 Minuten lang in 0,1-proz. Sublimatlösung getaucht und dann mit keimfreiem Wasser gewaschen. Die andere Gruppe wurde nicht desinfiziert. Beide Gruppen wurden Meerschweinchen angesetzt, wobei sich zeigte, daß die Flöhe der ersten Reihe nur in einem vereinzelten Falle, die der zweiten Gruppe regelmäßig infektiös waren. Danach scheint die Annahme berechtigt, daß die Flöhe die Ansteckung gewöhnlich rein mechanisch durch Pestbacillen, die am Saugrohr anhaften, bewirken. Durch genaues Nachzählen der angesetzten Flöhe konnte nachgewiesen werden, daß die Versuchstiere, ohne daß sie die Flöhe hinunterschlucken, von der Pest angesteckt werden können.

Bezüglich der **Häufigkeit der einzelnen Floharten**, speziell des Pulex cheopis, ist zunächst folgende Zusammenstellung von Interesse, welche Sticker nach den Mitteilungen von Tidswell, Gauthier & Raybaud, der Indischen Kommission, Verjbitzki, Billet und Blue aufgestellt hat.

Danach wurden auf Ratten gefunden in:

	Sydney	Marseille		Punjab	St. Petersburg	Algier	San Franzisko
		Land-	Schiffs-				
	1900/02	Ratten		1905	M. dec.	M. dec.	M. dec.
Pulex cheopis	81	3	64	98	—	135	21
Ceratophyllus fasciatus	10	45	6	2	—	71	68
Ctenopsylla musculi	8	2	178	—	100	70	4
Pulex serraticeps	1	2	—	—	—	10	2
Pulex irritans	—	—	2	—	—	—	5
	100	52	250	100	100	286	100

Chick und Martin geben folgende Zusammenstellung über die Häufigkeit der einzelnen Floharten:

Fundort	Zahl der untersuchten Flöhe	Zahl der einzelnen Arten in Proz.					
		Xenops. cheop.	Ceratoph. fasciat.	Ceratoph. anisus.	Ctenops. musculi	Ctenophthalmus agyrtes	Andere Arten
Indien	891 000	100	—	—	—	—	—
Australien	2 000	63	11	—	24	—	2
San Francisco	31 000	28	58	—	8	—	6
Japan	8 000	18	—	46	24	—	12
Mittelmeerländer	13 500	58	25	—	11	—	6
England	1 000	—	48	—	—	52	—

In pestverseuchten Häusern fanden sich meist zahlreiche Rattenflöhe.

Die Indische Kommission machte in dieser Beziehung in einem ungewöhnlich heftig von der Pest befallenen Gebäude folgende Beobachtungen:

1) 17. IV. Von einem Manne, der kurze Zeit in einem der Räume gewesen war, wurden 40 Flöhe gefangen, alle 40 waren Pul. irritans.
2) 18. IV. Von einem Manne, der in einem zweiten der Räume gewesen war, wurden 113 Flöhe gefangen = 55 Pul. irr., 51 P. cheop., 7 P. felis.

3) 19. IV. Wie 1, dritter Raum 76 Flöhe = 40 Pul. irr., 34 P. cheop., 2 P. felis.

4) 20. IV. Wie 2, vierter Raum 80 Flöhe = 18 Pul. irr., 60 P. cheop., 2 P. felis,

also in 3 von den Räumen des Gebäudes fanden sich an den Beinen der Männer massenhaft Rattenflöhe!

Außer in Indien sind auch an anderen Orten genaue Untersuchungen über das Vorkommen der einzelnen Floharten angestellt. So wurden in Australien (Queensland) auf den verschiedenen Ratten 4 Arten Flöhe, oft gleichzeitig auf demselben Wirtstier, angetroffen, und zwar Pulex irritans, Pulex cheopis, Ctenocephalus canis und Ctenopsylla musculi.

In San Franzisko wurden unter 10972 Rattenflöhen nach Blue gefunden

Ceratophyllus fasciatus	in 68 Proz.
Pulex cheopis	in 21 „
Pulex irritans	in 5 „
Ctenopsylla musculi	in 4 „
Pulex canis	in $^1/_2$ „

An Menschen, die pestkrank waren oder mit Pestbekämpfung zu tun hatten, wurde Pulex cheopis nie gefunden.

Schuberg & Manteufel untersuchten 258 aus Dar-es-Salam stammende Rattenflöhe, darunter waren nur 3 Arten, nämlich

Pulex cheopis	66,6 Proz.
Loemopsylla scropulifer	10,9 „
Sarcopsylla gallinacea	22,5 „

Auch in Deutschland werden mit den Schiffen lebende Cheops-Flöhe eingeschleppt, wie die Untersuchungen von Fromme zeigen. In der Zeit vom 1. Januar bis 28. März 1909 sind von 728 untersuchten Ratten und 81 Mäusen von Schiffen in Hamburg auf 51 Ratten und 2 Mäusen 212 Flöhe gefangen, von denen sich 199 als Cheopes erwiesen (= 93,8 Proz.).

Nach Kitasato kommen in Japan 5 Arten vor:

1) Ceratophyllus anisus,
2) eine bisher nicht beschriebene Ceratophyllusart,
3) Paradoxopsyllus curvuspinus,
4) Loemopsylla cheopis und
5) Ctenopsylla musculi.

Die Ceratophyllus-Arten sind einheimisch und am weitesten verbreitet. Die fremden Arten, z. B. Loemopsylla cheopis, wurden in die Hafenorte aus Indien eingeschleppt und sind in den meisten Orten, wo Pest herrscht, anzutreffen. In Yura auf der Insel Awaji betrug die Zahl der L. cheopis während einer Pestepidemie im Jahre 1908 mehr als die Hälfte aller Rattenflöhe. An den Meerschweinchen, die in die Häuser von Pestkranken gebracht wurden, waren 91 Proz. sogar L. cheopis, davon 22,5 Proz. Pestbacillenträger. 41 Proz. der Meerschweinchen erkrankten an Pest. Am Ende der Epidemie sank die Prozentzahl der L. cheopis auf 30 Proz., von denen nur noch 10,2 Proz. infiziert waren.

Nicht nur in Yura, sondern auch in anderen Gegenden, fingen die L. cheopis an sich zu vermindern, als es kalt wurde. Dagegen waren die einheimischen Ceratophyllus-Arten noch immer da, wenngleich ihre Zahl allmählich zurückging. Im Winter war auch die Zahl der Pestbacillenträger unter den Flöhen kleiner (13 Proz.), dementsprechend war auch die Zahl der Meerschweinchen, welche mit Pest infiziert wurden, gering: in Yura nur noch 6 Proz., in Kobe 0,5 Proz. und Yokohama 1,9 Proz. In Gegenden aber, wo sich die Ratten verstecken, fand man noch recht viele Flöhe. Hieraus erklärt sich nach Kitasato das Fortdauern der Pestepidemie unter den Ratten im Winter.

In Formosa wurden die verschiedenen Arten der Rattenflöhe getroffen, am häufigsten Loemopsylla cheopis; diese Art machte die größere Hälfte von allen zusammen aus. An zweiter Stelle folgte Ctenopsylla musculi, die aber auch bei Hunger den Menschen nicht angriff, während dies alle übrigen Arten taten. Die Vermehrung der Floharten findet in Formosa im März oder April statt, fiel also ebenfalls (wie die Rattenvermehrung) mit dem Anschwellen der Pest zusammen.

1. Auf Rattenkörpern wurden gefunden:
   a) in der Zeit von November bis Ende April 1909:

Loemopsylla cheopis	683 =	51,86 Proz.
Ctenopsylla musculi	471 =	35,76 „
Ceratophyllus fasciatus (?)	123 =	9,34 „
Ceratophyllus anisus	39 =	2,96 „
Ctenocephalus canis	1 =	0,07 „

   b) in der Zeit von Mai 1909 bis Ende März 1910:

Loemopsylla cheopis	439 =	46,16 Proz.
Ctenopsylla musculi	310 =	32,59 „
Ceratophyllus fasciatus (?)	67 =	7,03 „
Ceratophyllus anisus	3 =	0,31 „
Ctenocephalus canis	131 =	13,77 „
Pulex irritans	1 =	0,14 „

2. Auf Menschen:

Pulex irritans	58 =	67,45 Proz.
Ctenocephalus-Art	23 =	26,74 „
Loemopsylla cheopis	4 =	4,65 „
Ceratophyllus fasciatus	1 =	1,16 „

Es finden sich also auf den Ratten sehr häufig auch andere Floharten und es erhebt sich damit die wichtige Frage, inwieweit diese, speziell auch der Menschenfloh, die Pest übertragen können.

Die Indische Kommission stellte nach dieser Richtung mit dem Katzenfloh (P. felis) und dem Menschenfloh (P. irritans) Uebertragungsversuche an. Während 24 Versuche mit ersterem negativ verliefen, gelang unter 37 Versuchen mit letzterem 3mal die Uebertragung. Zwei weitere Versuche mit Ceratophyllus fasciatus, dem Floh der Wanderratte, fielen positiv aus.

Chick und Martin setzten Menschen bezw. Tieren Rattenflöhe an und gaben ihnen 2 Minuten lang Zeit zum Beißen. Sie erhielten folgende Resultate:

		Zahl der Versuche	Davon positiv
Ceratoph. fasciat.	Mensch	517	60 Proz.
„ „	Ratte	101	58 „
„ „	Kaninchen	32	72 „
Ctenops. musculi	Mensch	111	4 „
„ „	Maus	11	82 „
Ctenophth. agyrtes	Mensch	98	0 „
„ „	Ratte	19	58 „

Diese Versuche zeigen 1) daß außer Pulex cheopis auch Ceratophyllus fasciatus den Menschen anfällt (Gauthier & Raybaud haben denselben Nachweis erbracht) und 2) daß auch in unseren Gegenden die Möglichkeit einer Verbreitung der Rattenpest durch Flöhe gegeben ist. Auch im Magen des Menschenflohs fand eine Vermehrung der Pestbacillen statt und wie die Experimente in Indien und Japan lehrten, gelang auch die Uebertragung der Pestinfektion im Tierversuch durch den Menschenfloh, allerdings viel schwieriger als durch Rattenflöhe. Im Parellaboratorium waren von 85 Menschenflöhen allerdings nur 1, von 132 Rattenflöhen 26 infiziert. Immerhin mußten diese Ergebnisse die weiteren Fragen nahe legen, ob auch bei den Menschen die Pestverbreitung durch Flöhe erfolgen kann, und zwar

1) ob durch Ratten- oder Menschenflöhe die Pest von Ratte auf den Menschen und
2) durch Menschenflöhe von Mensch zu Mensch übertragen werden kann.

Wie die Versuche in allen pestverseuchten Gebieten zeigten, hing die Infektiosität der Pesthäuser sichtlich mit der

Gegenwart von Rattenflöhen zusammen. Schon Hankin hatte ein völliges Verschwinden der Flöhe in manchen Jahreszeiten aus unbekannten Gründen und ein gleichzeitiges Erlöschen einer Pestepidemie unter den Menschen beobachtet. Später konnte man feststellen, daß die Pest auch bei den Menschen nur in den Jahreszeiten seuchenhaft auftrat, in welchen auch die Häufigkeit der Flöhe zunahm. Nach den Untersuchungsergebnissen der Indischen Kommission folgte, z. B. in den Punjabdörfern Dhand und Kasel, der Ausbruch der akuten Ratten- und Menschenpest zeitlich unmittelbar nach dem Maximum der durchschnittlich auf den Ratten gefundenen Flohzahl (s. Fig. 14 u. 17). Gleiche Beobachtungen machten Kitasato (Japan), Tidswell (Sydney), Gauthier & Raybaud sowie Andrew (zit. nach Martin).

Die Häufigkeit der Flöhe scheint ihrerseits mit der Feuchtigkeit und Wärme der Luft zusammenzuhängen. Tritt die Seuche kurz vor der Hauptflohzeit schon auf, so verspricht sie nach Erfahrungen der Indischen Kommission schwer zu werden, während sie am Ende der Flohzeit weniger gefährlich verlaufen wird. Abnahme der Flöhe und Ratten und Zunahme der unempfänglichen Ratten bedingen scheinbar das Erlöschen der Seuche. Beide Umstände treten besonders in der Regenzeit in Wirksamkeit. Die Virulenz der Erreger war für das Erlöschen der Seuche ohne Bedeutung.

Im Speziellen zeigten die Untersuchungen der Kommission, daß die Pest während der kälteren epidemischen Jahreszeit von Tier zu Tier durch die Flöhe viel leichter übertragen wird. Man konnte nachweisen, daß die Uebertragungsversuche in einem heißen Raum (85—90° F) während der Epidemiezeiten mißlingen, während sie sich in einem kalten Raum (60° F) während der epidemiefreien Zeit erfolgreich gestalten. Es ließ sich weiter nachweisen, daß in der Epidemiezeit, also bei gemäßigter Temperatur (70—75° F), die Flöhe 2—3mal so lange Pestbacillen enthalten, als in der heißen (85—90° F) epidemiefreien Zeit. Bei niedriger Temperatur (50° F) wurde bei pestinfizierten Ratten seltener Septikämie als bei höherer Temperatur gefunden, ohne daß eine sehr hohe Temperatur (90° F) einen Einfluß im entgegengesetzten Sinne zeigte. Das Auftreten der Flöhe in der Natur erwies sich von der Jahreszeit deutlich abhängig. Zahl der Flöhe und der Pesterkrankungen liefen parallel.

Häufigkeit der Rattenflöhe in den verschiedenen Monaten.

Monat	a) In Marseille (nach Gauthier und Raybaud)	b) In Sydney (nach Tidswell). Auf je 1000 Ratten wurden gefunden		
	P. cheopis	P. cheopis	C. fasciatus	Ct. musculi
Januar	39	57	26	43
Februar	6	50	4	34
März	5	112	11	26
April	12	97	2	13
Mai	2	31	1	11
Juni	2	28	2	13
Juli	21	21	5	10
August	32	5	0	10
September	50	50	3	40
Oktober	39	8	20	27
November	26	2	3	8
Dezember	24	3	10	11

Viele Autoren halten nach den vorliegenden Beobachtungen die Uebertragung der Pest durch Flöhe auf den Menschen für höchst wahrscheinlich. Diese Ansicht, welche speziell auch A. Thompson auf Grund seiner Erfahrungen in Australien vertreten hat, würde

manches Dunkle der Pestepidemiologie erklären. So wäre die Beobachtung, daß Leistendrüsenbubonen bei den in Stiefeln gehenden Australiern ebenso häufig vorkommen wie bei den barfuß gehenden Indern, dadurch erklärlich, daß die Flöhe in der Leistengegend mit Vorliebe beißen. Das stets gleichmäßige epidemiologische Verhalten der Menschenpest z. B. in Indien wäre demnach weder durch die Temperatur noch durch die Feuchtigkeit oder die Lebensgewohnheit der Bewohner, sondern ausschließlich durch die Verbreitung der Pest unter den Ratten bedingt und diese würde wieder von der Verbreitung der Flöhe abhängen. Für die wechselnde Verbreitung der Flöhe würden die verschiedenen Verhältnisse der Jahreszeiten, namentlich Temperatur und Feuchtigkeit, verantwortlich zu machen sein.

Verjbitzki hat in Petersburg eine Reihe von Untersuchungen angestellt, welche die Ergebnisse der Indischen Kommission, daß die Pest von Ratte zu Ratte durch Flöhe leicht übertragen werden kann, bestätigen. In einem wesentlichen Punkte wichen die Resultate von denen der Kommission ab. In Petersburg ist der gewöhnliche Rattenfloh nicht Pulex cheopis, wie in Indien, und auch nicht Ceratophyllus fasciatus, wie im allgemeinen in Westeuropa, sondern Ctenopsylla musculi. Verjbitzki fand, daß diese Art den Menschen nicht sticht; dagegen beißen der Menschenfloh, der Katzen- und Hundefloh Ratten und sie können so eine gewisse Rolle bei der Pestübertragung auf den Menschen spielen. Die Infektion wurde bei den Tieren mit um so größerer Sicherheit durch die Flöhe übertragen, je höher die Virulenz der Kultur ist, mit der man die Ratten infizierte. (Journ. of Hyg., VIII, 1908.)

Wenn also viele Tatsachen auch dafür sprechen, daß durch die Rattenflöhe die Pest auf die Menschen übertragen wird, so fehlen doch sichere Beweise hierfür, manches spricht sogar dagegen. Vor allem müßten doch die Personen, welche mit der Desinfektion der Pestschiffe in den Häfen und dem Rattenfang in verseuchten Orten beschäftigt sind, besonders häufig an Pest erkranken. Derartige Beobachtungen fehlen völlig. Noch weniger als Rattenflöhe sind Menschenflöhe als Pestüberträger zu fürchten, besonders da sie sich auf Ratten schlecht halten und sogar — wie die Experimente der Indischen Kommission gezeigt haben — in ihrer Gegenwart bald zugrunde gehen.

Auch die Gefahr der Pestübertragung von Mensch zu Mensch durch Menschenflöhe kann nicht groß sein; einmal sind die Grade der Pestseptikämie, welche beim Menschen beobachtet werden, viel geringer als bei den Tieren, und andererseits hat sich auch direkt gezeigt, daß bei Krankenpflegern und in den Häusern, wo Pestfälle vorgekommen waren, verhältnismäßig selten eine Infektion der Mitbewohner erfolgte.

In neuerer Zeit hat sich daher auch die Zahl derjenigen nicht verringert, die von der Verbreitung der Pest unter den Menschen besonders von ihrer Uebertragung von der Ratte auf den Menschen durch die Flöhe nichts wissen wollen. Speziell hat Galli-Valerio*) schon immer in seiner Kritik der indischen Versuche hervorgehoben, daß die Rolle der Flöhe nicht überschätzt und wenigstens nicht als der allein in Betracht kommende Weg der Pestverbreitung betrachtet werden kann. Es dürften andere Infektionswege nicht übersehen werden. Er betonte früher vor allem, daß die beim Menschen vorkommenden Flöhe auf Ratten selten sind und daß die Versuche mit P. cheopis nur dann

*) Eine umfassende historische und kritische Behandlung der Epidemiologie der Pest im Sinne Galli-Valerios gibt die Dissertation (Lausanne 1906) von Olga Schereschewski-Portnoff.

positiv verlaufen sind, wenn die Ratten eine große Menge Flöhe beherbergten; diese Flohart finde sich aber bei den europäischen Ratten, abgesehen von den Ratten auf den aus dem Orient kommenden Schiffen, selten. Derartige Uebertragungen durch Flöhe würden sich unter natürlichen Verhältnissen nicht so häufig ereignen, denn sonst müßten auch in Pestspitälern, wie bereits gesagt, weit mehr Infektionen unter dem Pflegerpersonal vorkommen, während diese sogar auffallend selten sind. Nach seiner Ansicht gestatten weder die neueren Untersuchungen der Indischen Kommission, noch die Beobachtungen anderer über die Epidemiologie der Bubonenpest den Flöhen eine besonders wichtige Rolle bei der Uebertragung der Pest von Ratte zu Ratte und von Mensch zu Mensch zuzuschreiben, besonders nicht in Europa; auch nicht, nachdem sich gezeigt hat, daß Pulex fasciatus den Menschen stechen kann. Zustimmen muß man Gallie-Valerio insofern, als er mit Recht davor warnt, die Prophylaxis der Pest allein auf die Erfahrungen bei der Bubonenpest in Indien aufzubauen. Die Pest hat dazu eine viel zu mannigfaltige Gestalt. In dieser Beziehung kann tatsächlich die von ihm angeführte Lungenpestepidemie in der Mandschurei als ein warnendes Beispiel dienen.

Im übrigen betont auch Kitasato, daß die Frage, ob die Pest unter den Menschen durch Flöhe verbreitet wird, noch nicht geklärt ist, während Toyama auf Grund seiner Experimente sogar annimmt, daß auch bei der Rattenpest nicht die Flöhe, sondern das Auffressen toter Ratten die größte Rolle spiele. Selbst nach gewissen Erfahrungen in Indien, die von Pearse, Hossack & Crake in Kalkutta gesammelt sind, ist es bisher nicht mit genügender Sicherheit bewiesen, daß die Menschen oft genug von Rattenflöhen gestochen werden, um dadurch die Zahl der Pestopfer erklären zu können. In Kalkutta fand man so wenig Flöhe, daß nicht allein der Mechanismus der Uebertragung von Ratte zu Ratte ungenügend geklärt erschien, sondern noch viel weniger der bei Uebertragung der Pest von Ratte auf Mensch. (Auch die Wichtigkeit von Mus rattus als Pestverbreiter gegenüber anderen Rattenarten schien den Autoren übertrieben.)

Es müssen nun noch zum Schlusse einige Punkte besonders erörtert werden, welche bei der Verschleppung und Uebertragung des Pestkeimes durch die Flöhe zu beachten sind. Bei der Pestverschleppung von Tier zu Tier ist zu bedenken, daß der Floh, da er sich häufig am Fußboden aufhält und die einzelne Ratte nur zum Blutsaugen befällt, häufiger von einem Tier zu anderen wandern wird und so den Pestkeim sehr leicht verbreiten kann. Ferner ist wichtig, daß der Floh mit dem Wirt und ohne ihn (z. B. in Waren) verschleppt werden kann. Bei dem Transport der Rattenflöhe durch bestimmte Personen am Körper braucht der Träger selbst nicht infiziert zu werden; er kann vielmehr — wie die Erfahrung gelehrt hat — nicht selten der Infektion entgehen (Lamb). Der Mechanismus der Pestinfektion des Menschen und der Tiere durch die Rattenflöhe ist schließlich — wie bereits S. 308 gesagt wurde — wahrscheinlich der, daß durch die infizierten Faeces des Flohes, welche nach den Untersuchungen der Indischen Kommission reichlich Pestkeime enthalten und die er an der Einstichstelle abzulegen pflegt, die Pestkeime in die Wunde gelangen. Da-

neben könnte die mechanische Verreibung von pestbacillenhaltigen Flöhen die Infektion bedingen. Wenig wahrscheinlich ist es, daß der Floh durch seinen Speichel oder durch regurgitierten Mageninhalt den Pestkeim verbreitet, auch die Infektion von Tieren durch Auffressen von Pestflöhen ist nicht bewiesen (s. dagegen S. 317 Kuraoka).

Endlich sind noch Versuche zu erwähnen, die sich mit der Frage beschäftigt haben, wie sich die Flöhe wieder von den Pestbacillen „reinigen". Wie bereits erwähnt, enthalten 3—4 Tage nach dem Saugen an einer Septikämieratte 50 Proz. der Flöhe Pestbacillen (Indische Kommission, 3. Bericht). Nach 7 Tagen ist dies oft nur noch bei 10 Proz. der Tiere der Fall. Diese „Reinigung" der Flöhe von den Pestbacillen ging in Indien bei 90° F schneller vor sich als bei niedrigeren Temperaturen; sie war lebhafter, wenn die Flöhe unmittelbar nach dem Saugen an infizierten Tieren weiter an gesunden Tieren gefüttert wurden und dann besonders energisch, wenn dieses gesunde Tier aktiv gegen Pest immunisiert war. Teilweise kam die Reinigung durch die Phagocytose (auch innerhalb des Flohmagens) durch die polynukleären Leukocyten der Ratte zustande. Aus diesen Beobachtungen schließt die Kommission, daß die Gegenwart immuner Ratten in dieser Hinsicht günstig wirken mußte.

Bei den Tarabaganen wurden von Zabolotny Flöhe, Zecken und Läuse gefunden, doch konnte eine Uebertragung durch Flöhe auf den Menschen nicht festgestellt werden; dies ist auch schon deshalb sehr unwahrscheinlich, weil die Tarabaganen scheue Tiere sind und vor dem Menschen sich flüchten.

Bei der Pest unter den Erdhörnchen Kaliforniens ließ sich der eigentliche Ueberträger von Tier auf Mensch noch nicht mit Sicherheit feststellen, doch gelang auch hier im Tierversuch die Uebertragung durch Flöhe (Ceratophyllus acutus und Hoplopsyllus anomalus); die Erdhörnchenflöhe können sowohl die Pest auf Ratten übertragen, wie die Rattenflöhe (P. fasciatus) auf Erdhörnchen (McCoy, Rucker).

Sonstiges Ungeziefer als Pestüberträger.

Von verschiedenen Seiten sind Versuche darüber angestellt, ob außer den Flöhen auch anderem Ungeziefer eine Bedeutung bei der Verbreitung der Pest zukommt. Verjbitzki machte eine große Reihe von Versuchen mit Wanzen (Cimex lectularius) und erhielt mit diesen bei Meerschweinchen genau die gleichen Ergebnisse wie mit den Flöhen bei Ratten. Klodnitzky & Jordansky ließen 13 Wanzen 3 Stunden vor dem Tode an einer an Pestseptikämie leidenden Maus, bei der 6 Stunden vor dem Tode Pestbacillen im Blut nachgewiesen waren, Blut saugen. Nach 83 Tagen waren noch 2 Wanzen am Leben und erwiesen sich als stark pestbacillenhaltig; in ihrem Blute wurden sowohl im Ausstrich als durch den Tierversuch Pestbacillen nachgewiesen. Dieselben Autoren konnten ferner noch am 35. Tage nach dem Saugen an Pestseptikämie-Mäusen im Darmtraktus der Wanzen, die an und für sich durch die Mikroorganismen keinerlei Schaden erlitten, Pestbacillen durch positive Impfung einer Maus nachweisen. Vom 3. bis zum 6. Tage scheinen sich die Pestbacillen im Darm der Wanzen beträchtlich zu vermehren; späterhin zeigen sie Degenerationsformen und Zerfall. Durch ihren Stich wird die Infektion wahrscheinlich nicht übertragen, dagegen ist Infektion

möglich durch Zerquetschung des Tieres an der Stichstelle. Die epidemiologische Bedeutung dieser Tatsache, daß durch die Wanzen Pestbacillen verschleppt werden können, ist nach Verjbitzki gering, da die Wanzen sich nach dem Blutsaugen zurückziehen und dann mehrere Tage lang nicht zu beißen pflegen, während der Floh sich nach dem Saugen weiter munter umherbewegt und auch viel häufiger Blut saugt. Walker weist gleichfalls darauf hin, daß nach seinen Erfahrungen und Versuchen neben den Rattenflöhen auch andere Parasiten, besonders Wanzen, eine Rolle bei der Uebertragung der Pest spielen. Außer diesen können wahrscheinlich auch andere Arthropoden, die Juckreize auslösen und zum Kratzen veranlassen, zu Pestinfektionen durch infizierte Fingernägel führen.

Daß eine gelegentliche Verbreitung des Pestkeimes durch Ameisen und Schaben vorkommen kann, wurde bereits an anderer Stelle erwähnt. Eine epidemiologische Bedeutung hat diese Tatsache nicht. Dagegen machte Skinner eine interessante Beobachtung in Indien bei einer an Bubonenpest erkrankten schwarzen Ratte, die in einem pestverdächtigen Hause gefangen war; er fand nämlich neben Flöhen auf der Ratte 32 Zecken, die anscheinend 2 verschiedenen Arten angehörten, von denen eine in Indien gewöhnlich auf Ratten angetroffen wird. In den Zecken konnten Pestbacillen nachgewiesen werden.

Zusammenfassend

kann man über die Epidemiologie der Pest folgendes als gesichert betrachten. Die Pest herrscht dauernd in bestimmten Gegenden Zentralasiens und Afrikas unter gewissen Nagetieren (Ratten, Tarabaganen). Von diesen endemischen Bezirken, speziell in Asien, ist sie zunächst, den Verkehrsstraßen folgend, in bestimmte Küstenländer verschleppt (Indien, Südchina) und herrscht auch hier endemisch, nachdem sie sich unter den Ratten eingenistet hat. Von hier aus ist sie weiter in die verschiedenen Erdteile durch den Schiffsverkehr (Ratten) verschleppt worden. Die Ausbreitung an einem neu befallenen Ort geschieht nicht explosionsartig, wie bei der Cholera, sondern allmählich fortschreitend bis zu einer gewissen Höhe, der dann ein langsames Zurückgehen der Erkrankungen erfolgt. Die weitere Pestausbreitung kann durch kranke Menschen, pestinfizierte Ratten und Flöhe, seltener durch leblose Gegenstände zustande kommen. Dauern die Erkrankungen an einem Orte fort, ist die Pest endemisch geworden, so ist mit einer Epizootie bestimmter Nagetiere (in erster Linie der Ratten) zu rechnen. Meist erfolgen dann (z. B. in südlichen Ländern) seuchenhafte Pesterkrankungen nur periodisch je nach der Zunahme und Abnahme der Rattenflöhe, welche die Hauptrolle bei der Uebertragung der Pest unter den Ratten spielen. Die Verbindung zwischen den einzelnen Seuchenausbrüchen geschieht durch ein latentes Fortbestehen der Rattenpest und eventuell durch einzelne Erkrankungen unter den Menschen. Die Ansteckung bei der Beulenpest erfolgt weniger durch Kontakt mit den pestkranken Menschen, als durch Infektionen, die von den Ratten ausgehen und von diesen wahrscheinlich durch Rattenflöhe auf Menschen übertragen werden. Anders verhält sich die Uebertragung des Krankheitskeimes bei der Lungenpest. Hier bildet der Mensch die einzige Infektionsquelle. Aber auch die Lungenpest kann unter

Umständen zu einer Verseuchung der Ratten führen und damit die Grundlage zu einer Beulenpestepidemie geben.

VII. Bekämpfung der Pest.

Die Pestprophylaxe hat zwei Aufgaben:

1) die Einschleppung der Seuche in ein Land zu verhindern und

2) weitere Infektionen zu verhüten, falls eine Einschleppung doch stattgefunden hat. Dabei hat man — wie dies im vorhergehenden Kapitel eingehender erörtert wurde — stets mit der wichtigen Tatsache zu rechnen, daß bei der eigentlichen Beulenpest in erster Linie die Ratten als Infektionsverbreiter in Betracht kommen, während bei den Lungenpestepidemien der Mensch den Infektionskeim verbreitet. Dementsprechend verschieden werden sich auch unter Umständen die Bekämpfungsmaßnahmen gestalten müssen, die hier allerdings bei den nahen Beziehungen beider Typen zu einander möglichst einheitlich behandelt werden sollen.

Bereits im Mittelalter wurden, wie im Abschnitt I. bemerkt ist, in den einzelnen Staaten und Städten Maßregeln zur Pestabwehr getroffen, die häufig in sehr rigorosen Quarantänen und Absperrungen bestanden. Manche Städte ließen überhaupt keine Fremden aus pestverseuchten Gebieten herein; an anderen Orten, speziell in den Seehäfen, waren für Reisende aus verseuchten Ländern längere „Beobachtungszeiten" vorgeschrieben. Diese dauerten anfangs meist nur 30 Tage, wurde aber später zuerst in Marseille, dann auch in Venedig, wo seit dem Jahre 1485 systematische Pestabwehrmaßregeln streng durchgeführt wurden, auf 40 Tage („Quarantina") verlängert.

Die Quarantänen für Seeschiffe bestanden darin, daß diese letzteren an bestimmten Plätzen verankert und von dem Verkehr mit dem Lande abgeschnitten wurden. Bei der sogen. „strengen" Quarantäne wurden sogar die Besatzung und die Passagiere des Schiffes ausgeschifft und in besonderen Beobachtungsstationen, die mit Lazaretten versehen waren, untergebracht. Als maßgebend für die Behandlung der Seeschiffe bildete sich allmählich der Besitz von „Gesundheitspässen" heraus, von denen es verschiedene Arten gab, je nachdem das Schiff nach Art seiner Herkunft „rein", „pestverdächtig" oder „verseucht" war. Bei dieser Art der Quarantäne machte sich aber bald eine Reihe von Mißständen bemerkbar; vor allem zeigte sich, daß trotz strenger Durchführung die Einschleppung von Pestfällen nicht sicher verhindert wurde. Dies führte dazu, daß allmählich an Stelle des Quarantänensystems das sogenannte „Inspektionssystem" eingeführt wurde, welches weniger auf die mitgebrachten Pässe als auf die Beobachtung im Ankunftshafen Wert legte (Werner).

Auch zu Lande hatte man die Erfahrung gemacht, daß die Durchführung selbst der strengsten Absperrungsmaßregeln nicht immer genügte, die Einschleppung der Pest mit Erfolg zu verhüten. Wirksamer erwiesen sich allgemeine individuelle hygienische Maßnahmen. Diese Beobachtung und die Nachteile der Quarantäne- und Absperrungsmaßnahmen (Verschiedenheit der einzelnen Systeme, ihre teilweise ganz unnötige Strenge, die Handel und Verkehr erschwerten), führten schließlich zu einer internationalen Regelung der Vorschriften zur Abwehr der Pest. Nachdem im Jahre 1897 unter dem Eindrucke des neuen Pestausbruches in Ostasien auf der 10. Internationalen Seuchenkonferenz in Venedig zum ersten Male einheitliche Maßregeln gegen die Pest von verschiedenen Staaten angenommen waren, erfolgte auf der 11. Konferenz im Jahr 1903 die jetzt noch gültige Festsetzung internationaler Bestimmungen durch die Pariser Konvention.

Die Bestimmungen der letzteren sind speziell hinsichtlich der Beobachtungsdauer Gesunder, der Behandlung der Waren usw. wesentlich milder, wie die älteren. Unter den Fortschritten, welche die letzte Konvention enthält, ist die Bestimmung über die gegenseitige Benachrichtigung bei vorkommenden Pestfällen, die Bestimmung betreffend die Ueberwachung des Pilgerverkehrs nach Mekka und Medina, der vorwiegend zur See erfolgt, und die Einrichtung von Gesundheitsräten an besonders wichtigen Orten, sowie die Aufnahme von Maßregeln gegen die Rattenpest besonders wichtig.

Wie bereits an anderer Stelle betont ist, bilden hinsichtlich der Einschleppung der Pest die Pestrattenschiffe die größte Gefahr. Nach den Bestimmungen der Pariser Konvention sind zu unterscheiden „verseuchte", „verdächtige" und „reine" Schiffe, je nachdem an Bord des Schiffes, speziell innerhalb der letzten 7 Tage, Pestfälle vorgekommen sind oder nicht. Ob das Schiff aus einem verseuchten Hafen kommt, ist ohne Belang, doch können in diesem Falle bestimmte Maßregeln angeordnet werden (Desinfektion der gebrauchten Wäsche- und Kleidungsstücke, Maßregeln gegen die Schiffsratten, Ueberwachung bis zu 5 Tagen, vom Tage der Abfahrt aus dem verseuchten Hafen gerechnet). Besondere Bestimmungen sind vorgesehen, wenn auf einem „reinen" Schiffe Pestratten bakteriologisch festgestellt sind, oder ein ungewöhnliches Rattensterben beobachtet worden ist. Durch Spezialvorschriften in den einzelnen Staaten sind die Bestimmungen der Pariser Konvention für die Häfen des betreffenden Landes ergänzt. In Deutschland ist dies durch das Gesetz betr. die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 30. Juni 1900 geschehen. (Siehe M. Kirchner, Die gesetzlichen Grundlagen der Seuchenbekämpfung usw., Jena, 1907.)

Was nun zunächst die von den Ratten ausgehende Gefahr betrifft, so ist das Wichtigste eine systematische Bekämpfung der Ratten auf dem Schiffe und auf dem Lande, namentlich in den Hafenstädten. Gerade in letzteren Orten muß eine möglichst andauernde Ausrottung der Ratten mit aller Energie betrieben werden.

Bei der Bekämpfung der Ratten auf dem Lande hat man allerdings bisher im großen und ganzen wenig erreicht. Zwar ist es wohl gelungen, bestimmte Quartiere und Lokalitäten von diesen Tieren zu säubern, aber niemals ließen sich die Ratten in größeren Städten und Gebieten sicher ausrotten. Hier stellten sich oft erhebliche Schwierigkeiten entgegen, wie sich dies z. B. in Indien gezeigt hat, wo die Bauart der Eingeborenenhäuser mit ihrem Schmutz besonders störend gewirkt hat. Dazu kommt, daß sich die Ratten außerordentlich stark vermehren, hat man doch die Nachkommenschaft eines einzigen Rattenpaares in Indien (wenn alle Tiere am Leben bleiben) im Laufe eines Jahres auf 35000, in 5 Jahren auf eine Milliarde berechnet (zit. nach Hoffmann). Aber auch außerhalb Indiens haben die Erfolge dort, wo eine systematische Rattenbekämpfung durchgeführt wurde, kaum den aufgewandten Kosten entsprochen. Dabei wurden oft enorme Mengen Ratten vernichtet. In Formosa wurden nach Mine monatlich 373000 Ratten getötet und im ganzen nach Takaki in der Zeit vom Juli 1902 bis Juli 1910 37020228 Ratten und Mäuse gefangen. In Japan wurden in den Jahren von 1903 bis 1906 6281296 Ratten getötet, und zwar 1903 1508770, 1904 1214590, 1905 1571322, 1906 1986594, ohne daß, wie sich auch an den Zahlen erkennen läßt, eine Abnahme in den einzelnen Jahren bemerkbar gewesen wäre. Die Kosten für Einkauf-Prämienzahlung betrugen dabei in Japan von 1899 bis 1906 231914 Yen (1 Yen = 2 Mk.). Die gleichen Erfahrungen hat man in Rio de Janeiro gemacht, wo eine systematische Rattenjagd durch besonders ausgebildete Rattenfänger zwar eine Abnahme der Pestfälle, doch keine sichtliche Abnahme der Ratten gebracht hat, trotzdem im Jahre 1904 295913, 1905 370012, 1906 430597 Ratten getötet

wurden. Auch aus Sydney und anderen Orten liegen ähnliche Beobachtungen vor. Aus allem ergibt sich zwar gleichmäßig, daß selbst bei Anwendung umfangreicher Maßnahmen die völlige „Dératisation" einer Stadt oder eines Landes kaum möglich sein wird, immerhin wurde doch manches erreicht. Am meisten Erfolg scheinen noch die unter Blues Leitung vorgenommenen Vertilgungsmaßnahmen in San Franzisko gehabt zu haben. Aber auch an anderen Orten (Brasilien, Japan usw.) war die erfolgreiche Pestbekämpfung zweifellos durch die energischen Rattenverfolgungen bedingt.

Von den zur Rattenvertilgung empfohlenen Mitteln kommen außer der Verwendung von Giften, rattenpathogenen Bacillen und rattenfangenden Tieren Prämienzahlung, Einkauf, Aufstellen von Fallen usw. in Betracht. Von den Giften kann nach den Erfahrungen Nochts nur der Phosphor empfohlen werden, weil phosphorhaltige Köder fast immer gerne von den Ratten angenommen werden (s. auch S. 328). Bei Strychnin und Arsen besteht die Gefahr, daß sich namentlich dort, wo man recht gewissenhaft und fleißig Gift legt, allmählich größere Mengen unverzehrten, aber wirksam bleibenden Giftes ansammeln, die den Gütern beigemischt werden und zu unbeabsichtigten Vergiftungen von anderen Tieren und Menschen führen können. In Japan wurde Arsenik mit Erfolg in folgender Zusammensetzung benutzt: Arsenik 35 Teile, geröstetes Buchweizenmehl 50 Teile, gerösteter roter Pfeffer 5 Teile, mit Sesamöl gekochtes Reispulver 10 Teile, Zuckersirup 2 Teile. Diese Stoffe werden mit Wasser vermischt und zu einer Salbe verarbeitet. Die anscheinend nur für Ratten giftigen und für Hunde, Katzen und andere Haustiere unschädlichen Meerzwiebelpräparate (Scilla maritima) müssen immer von ganz frischen Pflanzen bereitet sein.

Von rattenfangenden Tieren kommen Hunde, Katzen, Frettchen und Mungos in Betracht, von denen namentlich Hunde (Terrier) und Frettchen sich eignen. Buchanan und Kitasato empfehlen besonders Katzen. Buchanan, der nach dieser Richtung hin seit Jahren Versuche angestellt hat, fordert, daß die Zahl der Katzen mindestens 50 Proz. der Häuseranzahl betragen soll. Ein Ort, der mehr als 50 Proz. Katzen hat, soll pestfrei bleiben. Kitasato, der von R. Koch veranlaßt wurde, die Katzen in Japan zu Rattenvernichtung heranzuziehen, hält die Gefahr, daß pestkranke Katzen die Seuche verbreiten können, für gering. Sie wird nach seiner Ansicht noch dadurch vermindert, daß bestimmungsgemäß in pestbedrohten Gegenden alle kranken Katzen eingeliefert werden müssen und daß die Rattenvertilgung durch Katzen ja bereits in epidemiefreier Zeit in die Wege geleitet wird. Raynaud will in Algier Nattern mit Erfolg benutzt haben.

Unter den Bacillenpräparaten, welche zur Vernichtung von Ratten besonders empfohlen sind, haben der Bacillus Danysz (Ursprung: Mäuseepidemie) und der sogenannte Ratinbacillus (Ursprung: Harnblase eines Kindes) eine besondere Bedeutung erlangt. Diese Bacillen rufen eine tödliche Intoxikation vom Darm aus hervor, doch nimmt nach den übereinstimmenden Beobachtungen von Abel, Markl, Rosenau und Kolle die Virulenz sehr bald von Tier zu Tier ab. Nichttödliche Dosen erzeugen eine Immunität gegen eine fernere Infektion mit einer sicher tödlichen Dosis; da die Infektion von Ratte zu Ratte durch Anfressen infizierter Kadaver keine so große Rolle spielt, wie man früher annahm, so müssen von vornherein große Mengen Kulturmaterial ausgelegt werden. Bei den von Kolle angestellten Laboratoriumsversuchen gelang es mit keinem der empfohlenen Bacillen mehr als 60 Proz. der Tiere zu töten, trotzdem man hier die Tiere zum Fressen der infizierten Brotstücke durch Hunger zwingen kann. In der Praxis sind diese Resultate, wie die Erfahrungen gelehrt haben, kaum günstiger, weil die Tiere noch andere Nahrung nehmen können. Es gelingt mit den Bacillen nicht immer, eine Rattenepizootie zu erzeugen, weil sie scheinbar erheblichen Virulenzschwankungen unterworfen sind und sich nicht in genügend großen Mengen in den Organen der gestorbenen Tiere finden, so daß die solche Pestkadaver auffressenden Tiere sich keineswegs immer infizieren.

Nach Bahr sind die Ratten gegen den Danysz- und Ratinbacillus verschieden empfänglich; die Hausratte ist durchaus unempfindlich, die ägyptische in geringem Grade und die Wanderratte je nach Herkunft wechselnd empfänglich. Xylander konnte zeigen, daß ein nicht unerheblicher Prozentsatz der wilden Ratten gegen den Ratinbacillus refraktär ist. Auf die im übrigen sich zum Teil widersprechenden und häufig unsicheren Resultate der einzelnen Autoren, welche sich mit der Prüfung der verschiedenen bakteriellen Ratten-

vertilgungsmittel beschäftigt haben, soll hier nicht näher eingegangen werden. Trautmann konnte mit seiner bei einer spontan auftretenden Epidemie unter den Versuchsratten isolierten Bakterienart aus der Gärtner-Gruppe eine Steigerung der Virulenz durch Tierpassagen wohl bei weißen Ratten erzielen, aber nicht bei den wilden Wanderratten, die oft starke Resistenz zeigten, wahrscheinlich infolge früher bereits überstandener Infektion mit gleichen oder verwandten Krankheitserregern. Für die praktische Rattenbekämpfung kam diese Bakterienart daher nicht in Betracht, da selbst mit der virulentesten Kultur nur etwa 45—50 Proz. der Tiere starben; die anderen erkrankten infolge von erworbener Immunität nicht. Aehnliche Verhältnisse werden auch bei dem Danysz-, Issatschenko- und Ratinbacillus bestehen. Diese Bakterienarten gehören gleichfalls zur Paratyphus- bzw. Gärtner-Gruppe. Im Gegensatz zu den Befunden von Bahr, Räbiger und Grosso konnte Xylander Unterschiede zwischen dem Ratinbacillus und dem Gärtner-Bakterium nicht nachweisen. Nach den Untersuchungen von Steffenhagen gehört auch das „Liverpool-Virus" hierher. Die Verwendung solcher infektiöser Bakterienkulturen ist wegen der bei ihrer nahen Verwandtschaft zum Gärtner-Bacillus zu erwartenden Pathogenität für den Menschen jedenfalls nicht ganz gleichgültig. Tatsächlich ist ja auch kürzlich aus London über eine mit größter Wahrscheinlichkeit durch Infektion mit „Liverpool-Virus" verursachte Epidemie berichtet worden (Handson und Williams). Gaffky erwähnt ferner die Erkrankung eines mit der Herstellung von Danyszvirus beschäftigten Fabrik-Angestellten. Im übrigen haben Mühlens, Dahm & Fürst gezeigt, daß das Virus Danysz für Affen krankmachend ist. Für Haustiere scheinen alle diese Präparate nach den Versuchen von Bergmann, Grimm, Wladimiroff & Kawinsky, Xylander, Bahr, Trautmann, Mühlens, Dahm & Fürst, Bronstein, Kister & Köttgen, Krausz u. a. fast ungefährlich zu sein. Allerdings glaubt Danysz, daß die Behauptung, durch die im Handel befindlichen Rattenschädlinge seien auch beim Menschen schwere Erkrankungen hervorgerufen, nicht zu Recht besteht. Er weist darauf hin, daß Personen, die das Virus von Danysz und Paratyphusbacillen mit der Nahrung zu sich genommen haben, gesund geblieben sind und daß diese Bakterien in der Nahrung weit verbreitet sind. Wenn derartige Bacillen bei Personen, die an Fleischvergiftung erkrankt sind, gefunden würden, so beweise das noch nicht, daß die Bakterien auch die Ursache der Erkrankung waren; eine Ansicht, die kaum so ohne weiteres allgemein akzeptiert werden wird.

Einige Angaben aus der Praxis seien hier kurz erwähnt. In Indien waren die Erfolge mit Ratin, Azoa und Virus Danysz (nach Glen Liston, Brown-Smith u. a.) wenig befriedigend; ebensowenig bewährten sich diese Mittel in Australien (Burnett); Wherry fand das Virus „Azoa", dessen ursprüngliches Wirtstier das Meerschweinchen sein soll, für erwachsene Ratten wenig pathogen. Gassner, welcher mit Danyszschem Virus, das die Liebig-Kompagnie zu Fray Bentos aus England bezogen hatte, Versuche an Mäusen anstellte (im ganzen allerdings nur an 25 Tieren in 3 Versuchsreihen), hatte vollständig negative Ergebnisse (Centralbl. f. Bakt., Bd. 49).

Um günstigere Resultate zu erzielen, hat man auch zwei oder mehrere der genannten Präparate nacheinander zur Anwendung empfohlen. z. B. Ratin I und II. Nach den Untersuchungen Xylanders ist Ratin I ein von dem Gärtner-Bacillus sich nicht unterscheidender Mikroorganismus, während Ratin II ein Meerzwiebelextrakt darstellt. Nach Bahr soll Ratin I eine ungefähre Sterblichkeit von 80 Proz. bei den Wanderratten (Mus decumanus) bewirken. Um die noch lebenden Ratten zu vernichten, muß nach 3, spätestens 4 Wochen, eine Auslegung des Präparats Ratin II erfolgen, dessen Wirkung auf einem dem Bulbus Sillae entzogenen Pflanzengift von konstanter Giftigkeit beruht.

In Kopenhagen wurden von dem bakteriologischen Laboratorium Ratin unter der Leitung von Bahr auch Versuche angestellt, ob nicht durch Auslegung der Ergänzungspräparate allein (Ratin II, Ratinin) ein gleich gutes Resultat

erzielt wurde, ohne daß Ratinkultur ausgelegt werde. Die Ergebnisse scheinen dies zu bestätigen, nur muß man, ehe die Ergänzungspräparate gebraucht werden, Probeauslegungen von mit Wasser getränktem Brot machen, um zunächst berechnen zu können, wie viel von dem Präparate ausgelegt werden muß.

Unerwartet günstige Nebenerfolge hatte Ronald Ross bei der Petrolisierung stagnierender Gewässer zwecks Mückenbekämpfung insofern, als auch die Rattenplage zugleich schwand, wie z. B. von ihm in Port Said beobachtet

Wirkung von Rattenvertilgungsmitteln auf Grund 5-jähriger experimenteller Erfahrungen bei Hamburger Sielratten.

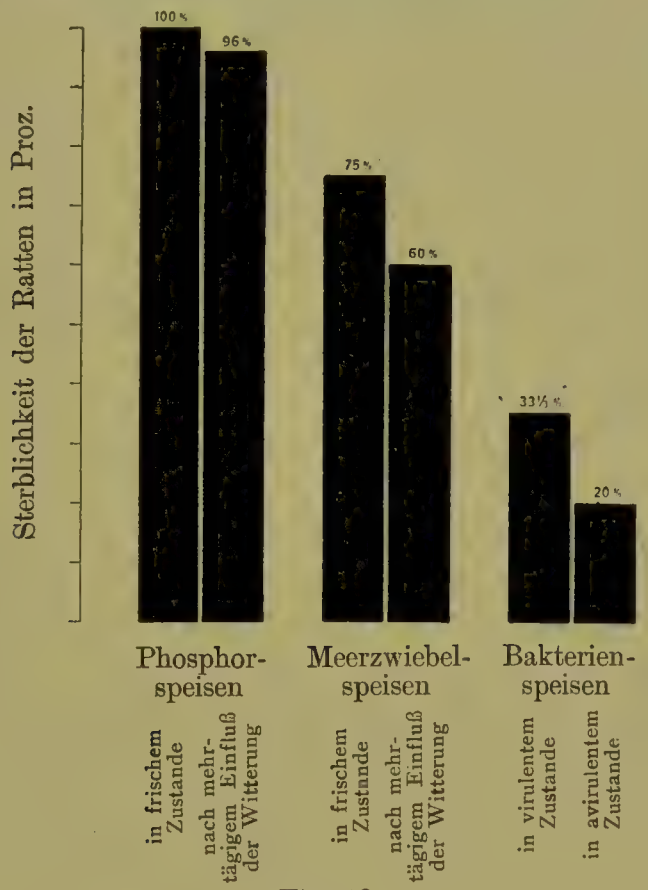


Fig. 18.

wurde. Mandoul machte darauf Versuche auf einem Dampfer, dessen Ladung stark durch Ratten geschädigt wurde. Die Erfolge waren sehr gute. Auch die auf dem Fell der Ratten sitzenden Insekten sollen durch das mit Petroleum getränkte Fell zugleich abgetötet werden.

Vergleiche über die Wirksamkeit der verschiedenen Rattenmittel gestatten die Ergebnisse, welche in Hamburg auf Grund fünfjähriger experimenteller Erfahrungen bei Hamburger Sielratten gesammelt sind. Danach wirken die Phosphorspeisen am besten (96 bis 100 Proz.), dann folgen Meerzwiebelspeisen (60 bis 75 Proz.) und zuletzt erst die Bakterienspeisen (20 bis $33^1/_3$ Proz.) (Aumann).

Wie Kolle mit Recht hervorgehoben hat, ist die Rattenplage mit einem Verfahren allein nicht zu bekämpfen. Vor allem sind die Ratten sehr vorsichtig und klug; sobald sie bemerken, daß einige Ratten an ausgelegten Giftbrocken krepiert sind, werden diese nicht mehr berührt, bei systematischen Vertilgungsversuchen wandern sie lieber von den bedrohten Orten fort. Viel wichtiger als die momentane Tötung der Ratten ist eine fortdauernde Assanierung in erster Linie die Zerstörung der Brutstätten auf ländlichen Grundstücken in der Nähe der Ställe, auf den Höfen, in Misthaufen usw.

Die Erfahrungen in Aegypten (Gotschlich) haben gezeigt, daß bei der Ausrottung der Rattenpest durch eine möglichst ausgedehnte (ganze infizierte Ortschaften umfassende) Desinfektion und allgemeine Sanierung eines Ortes sehr viel sich erreichen läßt. Speziell ist aller Unrat, in dem sich Ratten ansiedeln können, von den Höfen zu entfernen; auch die Häuser müssen vor dem Eindringen der Ratten durch Anbringen von Gittern geschützt werden. In ähnlichem Sinne lauten die von Blue angegebenen Maßnahmen. Auch er fordert zwecks Ausrottung der Ratten zunächst Beseitigung aller für sie notwendigen Existenzbedingungen und Verhinderung des Eindringens in die menschlichen Wohnungen, daneben sonstige hygienische Maßnahmen. Eine sehr wichtige Maßregel für die Beschränkung der Rattenvermehrung ist der Bau der modernen Kanalsysteme, die mit ihren glatten Wänden und oft großen Wassermengen den Ratten den Aufenthalt unmöglich machen. Sollten sich Ratten in Kanälen doch ansiedeln, so ist ihre Vernichtung durch Einleitung von Claytongas, wie dies z. B. in Rio de Janeiro und Daressalam geschah, sehr zu empfehlen. Am rationellsten ist jedenfalls eine dauernde systematische Rattenbekämpfung, wie sie z. B. in Dänemark gesetzlich geregelt ist.

Unter den sonstigen Maßnahmen zur Rattenbekämpfung scheint die Methode der Prämienzahlung, für die auch Galli-Valerio eintritt, sehr zweckmäßig zu sein. Bei diesem Verfahren ist jedoch eine strenge Kontrolle erforderlich, da sich gezeigt hat, daß an einzelnen Orten (z. B. in Hongkong), um die Prämien zu erhalten, direkt Rattenzüchtung und -Import aufkamen. Nach Glen Liston erfolgt die Bekämpfung der Ratten am besten durch systematisches Abfangen durch Fallen. Auch Noc berichtet, daß auf Martinique durch mit Metallgittern versehene Raufen, die täglich an anderen Punkten aufgestellt wurden, sehr befriedigende Erfolge erzielt wurden; ebenso bewährten sich nach Converse in San Franzisko die Fallen, speziell die leicht zu handhabenden Schnappfallen. In Japan wurden neben der Prämienzahlung noch folgende Maßregeln ergriffen: Kauf zu Normalpreisen, Fang durch polizeiliche Verordnung, Austeilung von Rattengift und Aufstellung von Rattenkästen auf der Straße zur Aufnahme gefangener Ratten. Nach König hat man in Japan auch die infizierten Häuser mit Zinkblechwällen umgeben, um ein Entweichen der Ratten zu verhindern.

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist naturgemäß die Bekämpfung der Ratten in den Hafenorten und auf den Schiffen. Zur Feststellung der Rattenpest ist eine genaue Durchsuchung der Schiffe auf tote Ratten unter Aufsicht der Hafenärzte und die bakteriologische Untersuchung der gefundenen toten Ratten notwendig. Zur Vernichtung der Ratten auf Schiffen werden Gase benützt, namentlich das Clayton-Gas und das Nocht-Giemsasche Gasgemisch (Generatorgas).

Das Claytongas wird in einem von der englischen Firma Clayton konstruierten Apparat erzeugt, in dem bei sehr hoher Temperatur Schwefel verbrannt wird. Das Gas, das neben schwefeliger Säure auch geringe Mengen Schwefelsäure enthält, wird mittels einer Ventilationsmaschine in die Laderäume eingeleitet; da es schwerer als die Luft ist, so füllt es auch den unteren Teil des Schiffes aus. Durch seine stark wirkende Reizung auf die Schleimhäute wird es vom Menschen, z. B. von im Schiff zurückgebliebenen Personen leicht bemerkt, so daß sie auf die Gefahr aufmerksam werden und sich rechtzeitig

flüchten können. Außer den Ratten tötet das Gas auch noch anderes Ungeziefer und hat bei mehrstündiger Einwirkung auch desinfizierende Wirkung, ferner wirkt es feuerlöschend und hat sich nach TJADEN in manchen Fällen besser bewährt als Generatorgas. In England und Frankreich wird der Claytonapparat viel benutzt. Das Gas schädigt trockene Ladegüter gar nicht, dagegen werden nach NOCHT frische Früchte, Blumen und anderes stark verändert; auch getrocknete Früchte, ferner Mehl und Fleisch nehmen große Mengen von schwefligsaurem Gas auf. Andere Waren, wie Wolle, nehmen das Gas zunächst in solchen Mengen auf, daß die rattentötende und desinfizierende Wirkung des Gases stark beeinträchtigt oder sogar aufgehoben wird. Auch durch Bilschwasser soll das Gas nach GIEMSA leicht absorbiert und unwirksam werden. Ferner soll der Schiffkörper durch wiederholtes Räuchern angegriffen werden. Auf dem gleichen Prinzip wie der Claytonapparat beruht der Masotapparat, nur ist die Gasmischung etwas anders (SO_2 mit starkem Gehalt an SO_3) (WERNER).

Der von NOCHT & GIEMSA in Hamburg mit großem Erfolg benutzte Apparat erzeugt durch unvollkommene Verbrennung von Koks das Generatorgas, ein Gemisch von Kohlensäure (18 Vol.-Proz.), Kohlenoxyd (4,95) und Stickstoff (77,0), das in die Schiffe eingeleitet wird. Der Apparat ist auf einem Leichterfahrzeug aufgestellt, der an das zu behandelnde Schiff längsseits gelegt wird. Neuerdings haben NOCHT & GIEMSA ihren Apparat auch in zerlegbarer (durch Träger bzw. auf Wagen transportabler) Form konstruiert, so daß er auch im Inland, z. B. in den Kolonien Verwendung finden kann. Das Gas riecht nicht, greift die Ladung nicht an und ist so giftig, daß es selbst in sehr kleinen Mengen sicher tötet; es verteilt sich leicht und dringt in sonst ganz unzugängliche Stellen in der untersten Ladung in genügender Menge ein; die Tiere werden sehr schnell gelähmt, so daß sie nicht mehr imstande sind, sich Stellen mit besserer Luft zu suchen. Auch unter den ungünstigsten Bedingungen im Schiffsraum werden die Ratten sicher getötet, wenn die Menge des eingeblasenen Gases die Hälfte des Kubikinhaltes des Schiffes beträgt und das Gas in dem Raum nach Abdichtung der Ventilatoren mindestens zwei Stunden gelassen wird. Um das Gas aus den Räumen zu entfernen, werden die Ventilatoren und oberen Luken geöffnet und die Windhauben in den Wind gestellt. Bedenklich bei der Methode ist es, daß das Gasgemenge geruchlos und auch unsichtbar ist, so daß Unglücksfälle nicht ausgeschlossen sind. Das Betreten der mit Gas beschickten Räume ist daher erst gestattet, wenn sich der Aufenthalt in ihnen für die gegen CO sehr empfindlichen Mäuse, welche in Käfigen in die zu prüfenden Räume hineingebracht und eine Zeitlang dort belassen werden, unschädlich zeigt. Desinfizierende Eigenschaften hat das Gasgemisch nicht, doch kann ein Teil des Gases mit Formaldehydgas gemischt werden, wodurch man neben der rattentötenden auch desinfizierende Wirkungen erreicht; dabei wird gleichzeitig auch das Gas von den etwa noch im Schiff befindlichen Personen rechtzeitig bemerkt.

Ueber die Vor- und Nachteile beider Verfahren ist viel gestritten. PRALL betont gegenüber WERNER, der dem Generatorgasapparat vor dem Claytonapparat den Vorzug gibt, daß die letzteren Apparate billiger und wirksamer seien, zugleich wirkten sie auch desinfizierend; ferner sei Claytongas weniger gefährlich. WERNER hält demgegenüber daran fest, daß Claytongas bedeutend die Ladung schädige; das Kohlenoxydverfahren sei in der Rattentötung zuverlässiger als das Claytongas, auch sei die Generatorgasanlage nicht kostspieliger. TOYAMA gibt der schwefligen Säure den Vorzug.

Es ist selbstverständlich, daß außer der Entrattung der Schiffe auch Vorsichtsmaßregeln zu treffen sind, welche ein Zu- und Abwandern der Ratten von dem Schiffe verhindern. Die gebräuchlichen Einrichtungen (Trichter, Besen) sind oft nicht einwandfrei, insofern als sie sich verschieben und dann den Ratten sogar das Emporklettern erleichtern können. In Hamburg sind deswegen besonders festsitzende „Rattenschutztrichter“ eingeführt worden.

An dieser Stelle muß noch kurz auf die Desinfektion der Schiffe im allgemeinen eingegangen werden. Einen Anhalt hierfür gibt die vom Bundesrat beschlossene „Desinfektionsanweisung für Seeschiffe in den deutschen Häfen“ vom 29. 8. 1907, deren § 36 die zu

desinfizierenden Gegenstände aufzählt. Die bei Pestfällen und bei Rattenpest zu treffenden Maßnahmen sind eingehend behandelt. Bei der Desinfektion kommen in Betracht: die Schiffsräume, die Ladung, der Schiffskehricht, ferner, falls Pestfälle vorkamen, die Ausscheidungen des Kranken, Verbandstoffe, Kleidungsstücke, Eß- und Trinkgeschirre usw.; bei Todesfällen kommt dazu die Unschädlichmachung der Leiche, bei Rattenpest die der Kadaver.

Zur Desinfektion der Laderäume von pestverseuchten Schiffen eignet sich nach Kister & Trautmann frisch aus reinem Fettkalk hergestellte Kalkmilch, die in einem Sprayapparate auf alle Teile gleichmäßig verspritzt wird; wie die experimentellen Untersuchungen ergaben, werden Pestbacillen durch die einmalige Bespritzung mit 4-proz. Kalkmilch in kurzer Zeit vernichtet; neuerdings wird in der Praxis eine 10-proz. Lösung benützt. Besonderer Beachtung verdienen alle schwer zugänglichen Teile.

Die sich auf die Desinfektion der Ladung erstreckenden Maßnahmen müssen sich naturgemäß nach der Art der Ladung richten und werden daher sehr verschieden sein können. Während in gewissen Fällen, z. B. bei losen Getreideladungen, das ganze Getreide umgeschüttet und gesiebt werden muß, sobald Pestratten gefunden sind, kann man bei anderen Fällen z. B. bei Ladungen in Ballen und Säcken sich mit der Desinfektion der Umhüllungen und Säcke begnügen. In Hamburg wird in letzterem Falle nach Nocht in der Weise verfahren, daß, nachdem durch das Gasgemisch alle Ratten getötet sind, das Schiff entladen wird; alle unversehrten Säcke werden freigegeben, die mit Rattenkot beschmutzten aber erst nach 14-tägigem Lagern. — Eine besondere Beachtung verdienen die Hafenarbeiter, welche sich bei der Entladung pestverdächtiger oder verseuchter Schiffe strengen hygienischen Vorsichtsmaßregeln unterwerfen müssen und täglich ärztlich zu untersuchen sind.

Neben der Rattenbekämpfung muß auf Grund der neueren Ergebnisse der Pestforschung der Vernichtung des Ungeziefers besondere Beachtung geschenkt werden. In Indien werden dementsprechend (nach Mayer) bei der Desinfektion der Wohnräume die Maßnahmen auch auf die Insektenabtötung ausgedehnt. Bei der seitherigen Desinfektion mit Sublimat und Karbolsäure gelingt es nicht, Insekten zu töten; man bestreicht daher die Fußböden und Wände mit Petroleumrückstand, einer zähen, bräunlichen Masse, die in den Lehmboden und die Kalkwände sehr leicht eindringt. Nach der Desinfektion von Räumen mit dieser Methode erkrankten, wie die Experimente gelehrt haben, darin umherlaufende Meerschweinchen nicht an Pest, bei Desinfektion mit Karbol oder Sublimat wurden sie dagegen infiziert.

Nach Glen Liston können Flöhe in einer Sublimatlösung 1:500 10 Minuten lang leben, ohne geschädigt zu werden. Als sehr gutes Mittel zur Vernichtung der Flöhe wird Kerosinöl bezeichnet, das in einer Verdünnung von 1:1000 die Flöhe in 2 Minuten (im Reagenzglas) abtöten soll. Noch besser soll Hydrocarbon in einer Emulsion mit Seife wirken. Die Abtötung der Flöhe durch Claytongas erwies sich als erheblich schwerer und erforderte eine bedeutend stärkere Konzentration des Gases als bei den Ratten. Das Autanverfahren war für die Vernichtung der Ratten und Flöhe vollkommen ungenügend. Saigol empfiehlt zur Beseitigung der Flöhe in Häusern Petroleum und Benzin, die mit Phenyl oder Cyllin wegen ihrer Feuer-

gefährlichkeit verdünnt werden müssen. Ein wirksameres, aber teueres Mittel soll Iso-Izal in 1-proz. Lösung sein, es verdampft bei 78 bis 80° F. Nach Bannermann lassen sich die Rattenflöhe, auch in den Kleidern, durch $^1/_2$-stündige Räucherung mit HCN leicht vernichten. Die Anwendung der Blausäuredämpfe ist nach Stevenson nicht kostspielig, doch ist wegen ihrer großen Giftigkeit und gewissen Feuergefährlichkeit besondere Vorsicht geboten; die Pesterreger selbst werden durch das Gas nicht beeinflußt. Naphthalin wirkt bei der Vernichtung der Flöhe erst wieder in 5—6 Stunden (Bannermann). Nach M. Zupitza wirkt Jodoform prophylaktisch abwehrend und flohvertreibend gleich vorzüglich. Es ist nach diesem Autor als ein bei Pestflöhen sicher wirkendes Schutzmittel anzusehen. Manaud hat Versuche mit einer Reihe von Mitteln angestellt, die sich für die Verwendung im Hause eigneten. Dabei erwies sich als besonders brauchbar das Naphthalin, besonders in Petroleum gelöst und mit Zusatz von grüner Seife und Kresol. Dieses Mittel wirkte schnell, dauerhaft und ist billig. Ein Nachteil ist der durchdringende Geruch, der nicht zu vermeiden ist. Für den Schutz des Einzelnen sollen sich Einreibungen mit ätherischen Oelen eignen. Das Wichtigste auch bei der Pestprophylaxe ist aber zweifellos die Reinlichkeit, durch die im großen den Ratten, im kleinen den Flöhen und anderem Ungeziefer die Lebensbedingungen genommen werden.

Neben der Bekämpfung der Pestgefahr, die von den Ratten ausgeht, wären noch die Maßnahmen kurz zu besprechen, welche die Verbreitung der Pest von Mensch zu Mensch zu verhüten haben.

Unter den verschiedenen Pestformen beim Menschen nimmt die Lungenpest, die wegen ihrer enormen Mortalität und starken Kontagiosität die gefährlichste Form der Pest darstellt, auch hier eine Sonderstellung ein, insofern als für sie die Uebertragung der Pest direkt von Mensch zu Mensch sicher bewiesen ist. Aus diesem Grunde darf die Forderung nicht unberechtigt erscheinen, bei Lungenpestfällen besonders strenge Bekämpfungsmaßnahmen durchzuführen. Derartig strenge Maßregeln sind denn auch z. B. von den Japanern bei der letzten Lungenpestepidemie in der Südmandschurei ergriffen (nach dem erfolgreichen Vorgehen von Pinching und Gotschlich in Aegypten), und zwar mit Erfolg. Nach Gotschlich ließe sich die Entstehung der maligneren Lungenpest auf dem Boden der einfachen Beulenpest überhaupt verhindern, sobald systematisch jeder einzelne Fall von Beulenpest isoliert wird. Denn wenn diese an sich auch, wie dies zuerst Bitter betont hat, gar nicht besonders infektiös ist, so kann doch der Kranke durch das Hinzutreten der sekundären Pestpneumonie jederzeit hoch ansteckend werden. Sind aber einmal Lungenpestfälle ausgebrochen, so ist zweifellos die Ansteckungs- und Verbreitungsgefahr bei einer Epidemie erheblich gewachsen. Damit sind die Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen auch bei der gewöhnlichen Beulenpest durchaus gerechtfertigt. Diese können selbst bei einzelnen Erkrankungen, wie dies die Berliner Fälle lehrten (M. Kirchner), recht umfangreich werden. Die starke Kontagiosität der Lungenpest beruht, wie auch die neueren Erfahrungen (Zabolotny, Chantemesse u. a.) wieder bestätigt haben, allein auf direkter Infektion von Mensch zu Mensch (Auswurf, Tröpfcheninfektion). Als bewiesen dürfte die Richtigkeit dieser Ansicht um so mehr gelten können, als auch die Beobachtungen bei der

letzten Lungenpestepidemie in der Mandschurei gezeigt haben, daß durch das Tragen von „Schutzmasken" tatsächlich die Infektionen verhindert wurden. Die Anwendung derartiger Masken, die ja sehr an die bekannten Vogelkopfmasken der alten Pestärzte erinnern, ist daher eine der wichtigsten persönlichen Vorsichtsmaßregeln bei Lungenpestfällen.

Die indirekte Uebertragung von Mensch zu Mensch, z. B. durch Flöhe, tritt bei der Lungenpest der direkten Infektion gegenüber sicher in den Hintergrund. Ob diese Uebertragung überhaupt bei der Pestverbreitung unter den Menschen eine Rolle spielt, muß nach dem früher Gesagten offen bleiben. Die Möglichkeit muß bei der Häufigkeit der Sepsisfälle bei Lungenpestepidemien auch bei diesen zugegeben werden. Auch die Gefahr einer Uebertragung durch Wäsche, Kleider und Gebrauchsgegenstände ist sowohl bei Pestpneumonie und -Sepsis als auch bei Beulenpest zu beachten, im allgemeinen aber keine erhebliche, da der Pestbacillus — abgesehen von der Kälte — äußeren Einflüssen gegenüber wenig resistent ist. Immerhin wird man mit ihr rechnen müssen, besonders wenn die weiteren Forschungen den blutsaugenden Insekten, welche mit Kleidern, Pelzen, Wäschestücken usw. verschleppt werden können, eine wichtige Rolle bei der Pestverbreitung auch unter den Menschen zusprechen sollten.

Was schließlich die Gefahr von seiten der Dauerausscheider und Bacillenträger betrifft, so können nach dem früher Gesagten (s. S. 289) Dauerausscheider zweifellos eine Rolle spielen. Weniger sind hier wieder die Fälle von Beulenpest (aufgebrochene Bubonen) als die Rekonvaleszenten von Lungenpest zu fürchten. Dafür, daß gesunde Bacillenträger eine Rolle spielen, fehlen bisher sichere Anhaltspunkte (s. Kap. VI).

Fassen wir die gegen die Pesteinschleppung und zur Pestbekämpfung zu ergreifenden Maßnahmen zusammen, so haben diese neben der allgemeinen Assanierung der Wohnorte auf folgenden Prinzipien zu beruhen (s. a. Gaffky):

I. In der pestfreien Zeit: dauernde systematische Rattenbekämpfung, besonders in den Hafenorten, Ueberwachung des Schiffsverkehrs, Einrichtung von Pestlaboratorien zur Ausführung von Untersuchungen und Ausbildung von Bakteriologen in der Pestdiagnose, ferner Impfstoff- und Serumgewinnung, Bereithaltung fliegender Laboratorien.

II. Zu pestbedrohten Zeiten:

1) Belehrung der Aerzte zwecks frühzeitiger Erkennung und bakteriologischer Sicherstellung der ersten Fälle,

2) Belehrung der Bevölkerung,

3) Anzeigepflicht aller Pestfälle, auch bei Pestverdacht,

4) energische Ratten- und Ungezieferbekämpfung.

III. Zu Epidemiezeiten: wie bei II, außerdem:

1) Isolierung der Kranken, Rekonvaleszenten und Verdächtigen,

2) sachgemäße Desinfektion, speziell auch von Leichen und Kadavern, die am zweckmäßigsten verbrannt werden,

3) Schutzimpfungen (eventuell schon bei II),

4) obligatorische Leichenschau.

Literatur (bis 1911).

[Eine Zusammenfassung der älteren Literatur (vor 1894) findet sich in dem Werke von Müller & Poech; ein umfassendes neueres Literaturverzeichnes gibt Sticker: Abhandlungen usw., Bd. I].

Abbatucci, Les épidémies pesteuses du foyer chinois de Pak-Hoi. Ann. d'hyg. et de méd. colonial., T. 6, 1903; Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, 1904.

Abel, R., Zur Kenntnis des Pestbacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897.

— Was wußten unsere Vorfahren von der Empfänglichkeit der Ratten und Mäuse für die Beulenpest des Menschen? Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 1900.

— Versuche über die Verwendbarkeit des Bacillus Danysz zur Vertilgung von Ratten. Deutsche med. Wochenschr., 1901.

Albrecht, H., Ueber die Beulenpest in Bombay. I. Zur Geschichte der österreichischen Pestkommission. Denkschriften der math.-naturw. Klasse der kaiserl. Akademie der Wissenschaften, Bd. 66, Wien 1898.

— Ueber Pathogenese und Prophylaxe der Pest. Wien. klin. Wochenschr., 1911.

— Siehe auch Weichselbaum.

Albrecht, H., & Ghon, A., Ueber die Beulenpest in Bombay. II. B. Pathologisch-anatomische Untersuchungen mit Einschluß der pathol. Histologie und Bakteriologie. II. C. Bakteriologische Untersuchungen über den Pestbacillus. Denkschr. der math.-naturw. Klasse der Kais. Akad. Wiss., Bd. 66, Wien 1898 u. 1900.

Amako, Ueber die conjunctivale und kutane Reaktion bei Pest, im Vergleich mit Agglutinations- und Komplementbindungsvermögen des Krankenserums. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 51, 1909.

Aoyama, T., Mitteilungen über die Pestepidemie im Jahre 1894 in Hongkong. Mitteil. der kaiserl. japan. Universität zu Tokio, Bd. 3, 1895. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896.

Aufzeichnung über die am 19. und 20. Oktober 1899 im Kais. Gesundheitsamte abgehaltene wissenschaftliche Besprechung über die Pestfrage. Sonderdruck. (Abgedruckt im Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899.)

Aujezki & Wenhardt, Beiträge zur Agglutination des Pestbacillus. Berl. klin. Wochenschr., 1902.

Aujezki, Eine pestähnliche Rattenseuche, verursacht von einem Kapselbacillus der Friedländer-Gruppe. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, 1904.

Aumann, Die Praxis der Rattenpestdiagnose. Hamburger Aerzte-Korrespondenz, 1911.

— Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit bakterieller und chemischer Rattenvertilgungsmittel. (Erscheint demnächst im Centralbl. f. Bakt.)

Babes, V., & Levaditi, C., Ueber einige durch den Pestbacillus verursachte histologische Veränderungen. Virch. Arch., Bd. 150, 1897.

Bahr, Ueber die zur Vertilgung von Ratten und Mäusen benutzten Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 39, 1905.

— Die Resultate der Versuche zur rationellen Rattenvertilgung mittels Präparaten des Laboratoriums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, 1909.

Bahr, Räbiger & Grosso, Vergleichende Untersuchungen über den Bacillus Paratyphus B, den Bac. enteritidis Gärtner und den Ratinbacillus. Zeitschrift f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 1909.

Bandi, J., La pneumonie pesteuse expérimentale. Revue d'hyg., T. 21. Ref. Hyg. Rundsch., Bd. 10, 1900.

— Ueber eine Prioritätsfrage in bezug auf Aggressine und aggressinische Vaccine. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 42, 1902.

— Siehe auch Terni.

— L'intervento chirurgico nella peste bubbonica. Ann. di med. nav., Anno VII, 1901. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, 1904.

Bandi, J., & Stagnitta-Balistreri, Die Verbreitung der Bubonenpest durch den Verdauungsweg. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28, 1898.

Bannermann, Some aspects of plague inoculation. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901.

— Statistics of Inoculations with Haffkines Anti-Plague Fluid 1897—1900. Bombay 1900.

Bannermann, Journ. of hyg., 1906, Vol. 6. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, 1907.
— Scientific Memoirs by officers of the Med. and San. Dep. of the Govern. of India, Nr. 20, Calcutta 1905.
— Report of the plague research laboratory for the official year ending 31. march 1906. Bombay Government central press, 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 41, 1908.
— The production of alkali in liquid media by the bacillus pestis. Scientific Memoirs by officers of the Medical and Sanitary Departments of the Government of India, Nr. 33. Calcutta 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
— Report of the Bombay bacteriological laboratory for the year 1909. 19 S. Bombay, Govern. central branch press, 1910. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 48, 1911.
Batzaroff, La pneumonie pesteuse expérimentale. Ann. Pasteur, T. 13, 1899.
v. Bassewitz, Kasuistischer Beitrag zur Differentialdiagnose der Bubonenpest. Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 14.
Baxter-Tyrie, Report of an outbreak of plague in Queensland during the first six months of 1904. Journ. of hyg., Vol. 5. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 37, 1906.
Belehrung über die Pest und die sanitären Maßnahmen zur Verhütung und Tilgung derselben. Oesterr. Sanitätswesen, 1899, Nr. 43.
Belehrung über die Pest, bearbeitet von Gaffky, Gerhardt, R. Pfeiffer, Sticker. Veröffentl. des Kaiserl. Gesundheitsamtes, 1899, Nr. 49. Besondere Beilage.
v. Behring, siehe bei R. Koch.
Beinarowitsch, Arch. d. sc. biol., St. Pétersbourg 1898. Ref. Hyg. Rundsch., Bd. 10, 1900.
Beneke, R., Die Pest. Sammlung gemeinverständl. wissenschaftl. Vorträge. Hamburg 1900.
Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nach Indien entsandten Kommission, erstattet von Gaffky, R. Pfeiffer, Sticker, Dieudonné. Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 16, 1899.
Bericht, zusammenfassender, über die Tätigkeit der von der Kaiserl. Akademie in Wien zum Studium der Pest nach Bombay entsendeten Kommission. Wien. klin. Wochenschr., 1897.
Berichte über die Wertbestimmung des Pariser Pestserums, erstattet von R. Koch, v. Behring, R. Pfeiffer, Kolle & Martini. Klin. Jahrb., Bd. 9, 1902.
Bericht der holländischen Kommission zur Untersuchung der besten Weise Ratten auf Schiffen zu vertilgen (van Helden und den Houter), 1905.
Besredka, De l'immunisation contre la peste, le choléra et l'infection typhique. Ann. Pasteur, T. 16, 1902.
Berestneff, Ueber die intestinale Form der Pest. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, 1906.
— Sur les cas de peste survenus au laboratoire du fort Alexander Ier à Cronstadt en février 1907. Arch. des sc. biol., T. 13.
Bieliavsky, Beschreibung über die Veranlassung von 7 Todesfällen infolge Genusses von Tarbaganen. Zeitschr. f. allgem. Hyg., ger. u. prakt. Med. St. Petersburg 1895. Ref. Révue d'Hyg., 1895.
Bielolowsky, Les hémolysines des toxines pesteuses. Arch. des sc. biol. de St-Pétersburg, 1904.
— Die Pest in den Gehöften Saraldjindikul und Kult-Aban in der Innere Bukeewschen Orda vom 7. Juli bis zum 3. August 1908. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, 1910.
Biginelli, siehe Gosio.
Billet, La peste en Algérie en 1907. Recherches particulières sur les rats leurs ectoparasites et leurs rapports avec l'épidémie, dans le départemen de Constantine. Bull. de la soc. de pathol. exotique, T. 1, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
— La peste dans le département de Constantine en 1907. Ann. de l'inst. Past T. 22, 1908.
Bitter, H., siehe Report of the commission sent by the Egypt. Gov.
— Ueber die Haffkineschen Schutzimpfungen gegen Pest und die Pestbe bekämpfung in Indien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskh., Bd. 30, 189
— Erfahrungen über die Ausbreitung und Bekämpfung der Pest in Aegypte XIV. intern. Kongreß für Hygiene und Demographie, Berlin 1907.

Blue, The conduct of a plague compaign. Journ. of the Americ. med. ass., Vol. 50, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 41, 1908.
— Anti-plague measures in San-Francisco, California, U. S. A. Journ. of hyg., Vol. 9, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
de Bonis & Pietroforte: Ueber die Wirkung der toxischen Produkte der Pestbacillen auf die Atmung. Centralbl. für Bakt., Bd. 48, 1909.
Bonnardière & Xanthopulides, De l'existence du bacille pesteux dans le corps d'un moustique. Annales d'hyg. publ., T. 47, 1902. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
Bourges, siehe Würtz.
Brazzil, Das globulinas e serinas dos serums antitoxicos. Memoria apresentada ao Sexto Congresso Brazileiro de Medicina e Cirurgia, S. Paulo, 1909. Ref. Centralbl., I. Abt., Bd. 46, 1910.
Broquet, Procédé de conservation des organes pesteux pour le diagnostic. Ann. Pasteur, T. 24, 1910.
Browning-Smith, Rat-destruction operations in the Punjab. The Indian medic. gazette, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Buchanan, Cats as plague-preventers. Brit. med. journ., 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Burnett, Report on plague in Queensland, 1900—1907. Brisbane 1907.
Byloff, Ueber eine pestähnliche Erkrankung der Meerschweinchen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41 u. 42, 1906.
Cacace, Sulle variazione morfologiche dell bacillo della peste. Giorn dell'assoz. Napol., Vol. 12. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 1904.
Caims, Beobachtungen über die Behandlung der Bubonenpest mittelst intravenöser Anwendung von Yersins Serum. Therap. Monatsh., 1904, Mai.
Calmette & Salimbeni, La peste bubonique. Etude de l'épidemie d'Oporto en 1899. Sérothérapie. Ann. Pasteur, 1899.
Calmette, Prophylaxe der Pest durch Schutzimpfungen. Vortrag. X. intern. Kongreß f. Hyg. u. Demographie, Berlin 1904.
Calvert, Sources of plague. Vortrag auf der 54. Jahresversamml. d. Americ. med. assoc. Journ. of the Americ. med. assoc., 1904, 16. Jan. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, 1904.
Camargo Penteado, Tratamento da peste. Memoria apresentada ao VI. Congresso brazilairo de med. e cir. S. Paulo 1909.
Carougeau, Etudes sur la peste. Recherches sur la durée de la présence du microbe de la peste injecté vivant dans les veines du cheval. Ann. Pasteur, T. 16, 1902.
Castel & Lafont, Cas de peste traités par le sérum antipesteux en injections intraveineuses massives. Bull. de la soc. d. pathol. exot., T. 2, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Catterina, G., Contributo alla conoscenza del bacillo della peste bubonica. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.
Cazamian, L'amygdale voie du pénétration du coccobacille pesteux, l'angine pesteuse, particulièrement dans les formes de l'affection dites pulmonaires primitives. Arch. d. méd. nav., T. 86, 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, 1907.
Chic & Martin, zit. nach Hoffmann, Berl. klin. Wochenschr., 1911 und Martin, Brit. med. journ., 1911.
Childe, L. F., The pneumonic type of plague. Indian med. gaz., 1897.
— The pathology of plague. Brit. med. journ., 1898.
Choksy, N. H., Pestbehandlung durch Serum von Lustig. Transact. Bombay med. soc., 1900. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1901.
— Siehe Report on the outbreak of plague in Bombay, 1896/97.
— Report on the treatment of plague during 1905. Bombay 1906.
— On recent progress in the serumtherapy of plague. Brit. med. journ., 1908.
— The various types of plague and their clinical manifestations. Americ. journ. of the med. sc., Vol. 138, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 1910.
Cimmino, Di un reperto microscopico frequente somigliante a quello della peste. Giorn. internaz. d. sc. med., 1905, Fasc. 9. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 37, 1906.
Clarac & Maingny, Epidémie de peste de Majunga en 1902. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 36, 1905.
Clemow, The serum treatment of plague. Lancet, 1899.
— Remarks on plague in the lower animals. Brit. med. Journal, 1900.

Condon, J. K., The Bombay plague being a history of the progress of plague from Sept. 1896 to June 1899. Bombay 1900.
Conseil, E., Cinq cas de peste observés à Tunis. Bull. de la soc de pathol. exotique, T. 1, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910,
— Recherches sur la peste en Tunisie. Bull. de la soc. de pathol. exot., T. 2, 1909. Ref. Centralb. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 45, 1910.
— A propos de quelques cas de peste observés à Tunis. Bull. de la soc. de pathol. exot., 1911. Ref. Berl. klin. Wochenschr., 1911.
Converse, Rat surpression in San Francisco, Cal. Publ. Health Reports 1910, Nr. 29. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 1911.
Däubler, K., Die neueste Pestliteratur. Die Heilkunde, 1897.
Dahm, Siehe Mühlens.
Dalal, Enquiry into anti-plague inoculations at Nagpur during the fifth epidemic (1905—1906). Bombay Government central press, 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 41, 1908.
Damaskin & Weinstein, Zwei Beulenpestfälle in Odessa im Juli 1907. Orig.-Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 41, 1908.
Damperoff, Komplementbindungsversuche mit Antipestserum. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 55, H. 2, 1910.
Danysz, Some reflections regarding the free use of bacteriological cultures for the destruction of rats and mice. Brit. med. journ., 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 1909.
Datta, Spread of plague in India and how to combat it. 14. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demographie, Berlin 1907.
Dessy, Ueber die Vorbereitung der Impfsubstanz und des Pestserums nach der Lustig-Galeottischen Methode in unserem Institute. Morgagni 1900. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
Devell, D. V., Ueber die Empfänglichkeit der Frösche für Infektion mit Bubonenpest. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1897.
Devy, Epidemie de peste de Pnom-Peuk en 1910; prophylaxie par l'emploie du vaccin antipesteux. Bull. soc. de pathol. exot., 1911. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 1911.
Dieudonné, A., siehe Bericht über die Tätigkeit usw.
— Ueber die Pest. Die ärztliche Praxis, 1899.
— Ueber die Resultate der Yersinschen und Haffkineschen Immunisierungs- und Heilungsversuche bei Pest. Münch. med. Wochenschr., 1898.
Dönitz, Ueber die im Institut für Infektionskrankheiten erfolgte Ansteckung mit Pest. Berl. klin. Wochenschr., 1903.
Doty, Plague. Medical record., Vol. 73, Nr. 2, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Dreyer, Mitteilungen aus der Epidemiologie Aegyptens (II). Med. Klinik, 1910.
Dürck, H., Ueber pathologisch-anatomische Befunde bei der Bubonen- und Lungenpest. Münch. med. Wochenschr., 1902.
— Beiträge zur pathologischen Anatomie der Pest. 6. Supplementheft d. Beitr. zur pathol. Anatomie von Ziegler. Jena 1904.
Dunbar & Kister, Zur bakteriologischen Diagnose bei pestkranken Ratten. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36.
Eager, The present pandemic of plague. Treasury Departement. Public health and marine hospital service of the United States, Washington 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Elliot, Some notes on plague. Lancet 1905. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 38, 1906.
van Ermengem, Notes sur la peste à Glasgow en 1910. Bull. de l'acad. de Belg., 1900.
Ewing, Observations out the plague in the Philippines and India. Medical report, April. Ref. Baumgartens Jahresberichte, 1903.
de Fanis, Einfluß der Toxine des Pestbacillus auf die Kreislauforgane. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 45, 1908.
Favre, Ueber eine pestähnliche Krankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, 1899.
Feldmann, siehe Deutscher Kolonial-Medizinalbericht 1905/1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 41, 1908.
Ferrandini, La peste en Cochinchine. Ann. d'hyg. et de méd. colon., T. 11, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.

Ficker, M., Ueber Lebensdauer und Absterben von pathogenen Keimen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, 1898.
Fisch, R., Ueber die Pestepidemie an der Goldküste 1908. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., 1908, H. 15.
Fornario, G., Sur la vaccination contre la peste par la tube digestif. (Voie gastrique et voie rectale.) Ann. Pasteur, T. 22, 1908 und Compt. rend. soc. Biol., T. 64, 1908.
Forster, A note on the action of the serum of various mammals on the bacillus pestis. Lancet 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 1907.
Foster, The plague in American cities. Journ. of the Americ. med. ass., Vol. 48, 1907. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 40, 1907.
Fränkel, E., Bacillus der Beulenpest. Mikrophotogr. Atlas. Lief. 3. Hamburg 1900.
França, Zur Kenntnis der durch die Pest verursachten Hautläsionen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, 1905.
Franchetti, Sul potere agglutinante del siero negli animali immunizzati col nucleoproteide del bacillo della peste. Sperimentale, 1907, Fasc. 6.
Freer, Accidental inoculation with the virus of plague. Journ. of the Americ. med. ass., Vol. 48, 1907. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 41, 1908,
Friedrichsen, Das Auftreten der Pest in Zanzibar im Jahre 1907. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., 1908, Nr. 13.
Fritsche, E., Versuche über kutane Impfung bei Tieren. Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 18, 1902.
Fromme, W., Ueber das Vorkommen von Pulex cheopis auf Schiffsratten und Schiffsmäusen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 52, H. 2, 1909.
Frosch, Die Pest im Lichte neuerer Forschungen. Berl. klin. Wochenschr., 1900.
— siehe Kossel.
Fürst, siehe Mühlens.
Fürth, E., Ueber künstliche und natürliche Pestinfektion von Fischen. Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 57, 1907.
Fukuhara, Experimentelle Untersuchungen über die Empfänglichkeit und Immunisierung der Kaltblüter gegen Pest. Arch. f. Hyg., Bd. 63, H. 2, 1907.
Gabritschewsky, G., Zur Biologie des Pestbacillus. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898.
— Bakteriologie der Bubonenpest. Ebenda.
Gaffky, s. Bericht über die Tätigkeit usw. und Belehrung über die Pest usw.
— Maßregeln zur Bekämpfung der Pest. Deutsche Vierteljahresh. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 33, 1901.
— Die Verbreitung der orientalischen Beulenpest durch sogenannte „Dauerausscheider“ und „Bacillenträger“. Klin. Jahrb., 1908.
— Verbreitungsweise und Bekämpfung der Pest. XIV. internat. Kongreß f. Hyg. u. Demographie, Berlin 1907.
Galeotti & Malenchini, Experimentelle Untersuchungen bei Affen über die Schutzimpfung und die Serumtherapie gegen die Beulenpest. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1897.
Galeotti, siehe auch Lustig.
Galeotti, G., & Polverini, G. Osservazioni e note epidemiologiche sulla recrudescenza della epid. di peste bubbonica in Bombay nel 1897/98. Torino 1898.
Galeotti, G., Recherches sur la peste bubonique. Arch. d. sc. biol., T. 7, 1899. Ref. Hyg. Rundsch., 1900.
Galli-Valerio, B., Les puces des rats et des souris jouent-elles un rôle important dans la transmission de la peste bubonique à l'homme? Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900.
— Quelques observations sur la morphologie du Bacterium pestis et sur la transmission de la peste bubonique par les puces des rats et des souris. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900.
— Contribution à l'étude des charactères morphol. et des cultures de B. pestis et des rapports de ce bacille avec B. pseudotuberculosis rod. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, 1903.
— Les nouvelles recherches sur l'action des puces des rats et des souris dans la transmission de la peste bubonique. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, 1903.

Galli-Valerio, B., L'état de nos connaissances sur le rôle des puces dans la transmission de la peste bubonique. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 39, 1907.
— Les nouvelles recherches sur la transmission de la peste bubonique par les puces. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 49, 1911.
— Le rôle des arthropodes dans la dissémination des maladies. XIV. Internat. Hyg.-Kongreß zu Berlin, September 1907.
— Dangers et destruction des rats noirs (Mus rattus) et gris (Mus decumanus). Extrait de la Chronique agricole du Canton de Vaud, Mars 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Gauducheau, Bactérie anthracoide se rapprochant du bacille de Yersin. Bull. de la soc. de path. exot., 1911. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 1911.
Gauthier & Raybaud, Recherches expérimentales sur le rôle des parasites du rat dans la transmission de la peste. Rev. d'hyg. et de la pol. san., T. 25, 1904.
— — Sur l'agglutination du bacille de Yersin. Indications techniques. Compt. rend. soc. Biol., 1904.
— — Sur l'agglutination du bacille de Yersin. Applications à la séro-identification et au séro-diagnostic. Ebenda.
— — La puce du rat (Ceratophyllus fasciatus) pique l'homme. Compt. rend. soc. Biol., T. 67, 1909.
— — Les puces du rat (Ceratophyllus fasciatus et Ctenopsylla musculi) piquent l'homme. Compt. rend. soc. Biol., T. 68, 1910.
— — Conservation prolongée du bacille de Yersin chez les puces (Ceratophyllus fasciatus) en sommeil hivernal. Compt. rend. soc. Biol., T. 68, 1910.
Georgy, Report of the medical officer of health for the colony on the public health for the calandar year 1906. Presented to both houses of parliament by command of His Excellency the governor. Cape Town 1907. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 1909.
Germano, Die Uebertragung von Infektionskrankheiten durch die Luft. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 1897.
Ghon, siehe Albrecht.
— siehe auch Weichselbaum.
Giardina, Sulla peste bubbonica manifestata si nella provincia di Napoli nell'autunno del 1901. Relazione el consiglio provinciale di sanità Napoli 1902. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, 164, 1904.
de Giaxa, V., & Gosio, B., Ricerche sul bac. della peste bubbonica in rapporto alla profilassi. Annali d'igiene sperimentale, Vol. 7, 1897.
Giemsa, Ueber Pestrattenschiffe. XIV. Internat. Kongreß f. Hyg. u. Demographie, Berlin 1907.
— siehe auch Nocht.
— Ueber Rattenvernichtung in den Tropen als Mittel zur Abwehr der Pest unter Demonstration eines tragbaren Rattenvertilgungsapparates. Verhandlungen des Deutschen Kolonialkongresses zu Berlin am 5., 6. und 7. Oktober 1905. Berlin 1906.
Gill, The epidemiology of plague. 14. internat. Kongreß f. Hyg. u. Demographie. Berlin.
Gladin, G. P., Die Lebensfähigkeit des Pestbacillus unter verschiedenen physikalischen Bedingungen und die Einwirkung von Desinfizientien. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.
Glen Liston, Pest-Nummer der Indian med. gazette, 1906.
— Report on the Bombay bacteriological laboratory for the year ending 31st dec. 1907. Bombay 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Glücksmann, siehe Krumbein.
Goldberg-Slatogorow, Die bakteriologische Diagnose der Pest an der Leiche. Wratsch, 1904. Ref. Baumgartens Jahresber., 1904.
Goldschmidt, Die Pest auf Madeira. Eine epidemiologisch-kulturhistorische Skizze. Münch. med. Wochenschr., 1906.
Gordon, M., Ueber Geißeln des Bacillus der Bubonenpest. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1897.
Gosio, B., Experimente über die Empfänglichkeit des Rindviehes für Bubonenpest. Hyg. Rundschau, Bd. 24, 1897.
— Die Arsenikatur der Felle in Hinsicht auf die Prophylaxis gegen Bubonenpest. Ebenda, Bd. 24, 1897.
— Sulla trasmissibilità della peste bubbonica di pipistrelli. Rend. accad. di Lincei, 1902, Vol. 2. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1903.
— Zur Methodik der Pestvaccinbereitung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 1905.

Gosio, B., siehe auch de Giaxa.
Gosio, B., & Biginelli, Sul recambio del B. della peste bubbonica in terreno glucosato. Riv. d'igiene, 1898. Ref. Baumgartens Jahresber., 1898.
Goss, Zur Kasuistik der Pestmeningitis. Praktitschesky Wratsch, 1903, Nr. 12. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, 1904.
Gotschlich, E., Ueber wochenlange Fortexistenz lebender virulenter Pestbacillen im Sputum geheilter Fälle von Pestpneumonie. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 1899.
— Die Pestepidemie in Alexandrien im Jahre 1899. Ebenda, Bd. 35, 1900.
— Neue epidemiologische Erfahrungen über die Pest in Aegypten. Festschr. f. R. Koch. Jena 1903.
— Diskussions-Bemerkungen auf der 1. Tagung der mikrobiolog. Vereinig., 7. Juni 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Beilage S. 100, 1906.
Greig, On the date of appearance and duration of bacillus pestis in the peripheral blood of cases of bubonic plague in India. Journ. of the Royal Army Medical Corps, 1906.
Grosso, s. Bahr.
Grysez & Wagon, Diagnostic retrospectif de la peste effectué sur les organes putréfiés par la méthode de déviation du complement. Compt. rend. soc. Biol., 1911.
Haffkine, Remarks on the plague prophylactic fluid. Indian med. gaz., 1897. The plague prophylactic. Lancet, 1899.
— Summarised Report of the Bombay Plague. Research Laboratory for 1896—1902, Bombay 1902.
— Les inoculations antipesteuses. Bull. Inst. Past., T. 4. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, 1907.
— On the present Methods of combating the Plague. Proceedings of the Royal soc. of med., 1908.
Haffkine & Lyons, On the epidemic of plague in lower Damaum and of the effect of preventive inoculation ther. Indian med. journ., 1898.
Hahn, M., Ueber einige Beobachtungen während der diesjährigen Pestepidemie in Bombay. Berl. klin. Wochenschr., 1901.
Hamdi, Ueber die histologischen Veränderungen bei der Pest des Menschen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 47, 1904.
Handson & Williams, Account of an epidemic of enteritis caused by the „Liverpool-Virus" rat poison. Brit. med. journ., 1908, Vol. 2. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 1909.
Hankin, E. A., Note on the relation of insects and rats to the spread of Plague. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1897.
— Untersuchungen über die Lebensfähigkeit der Pestbacillen in Körnerfrüchten. Das österr. Sanitätswesen, 1897.
— La propagation de la peste. Ann. Pasteur, 1898.
— Ueber die Widerstandsfähigkeit des Pestbacillus gegenüber Austrocknung. Verh. der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte, 1898.
— The bubonic plague. Allahabad 1899.
— On the epidemiology of plague. Journ. of hyg., Vol. 5.
Hankin, E. A., & Leumann, B. H. F., A method of rapidly identifying the microb of bubonic plague. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1897.
Happich, Zur Frage über die Wirkung des Ratin auf Ratten. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 1909.
Hare, s. Herzog.
Harms, Zur Naturgeschichte der Flöhe. Med. Klinik, 1911, Nr. 35.
Hata, Ueber experimentell erzeugte chronische Pest bei unvollständig immunisierten Tieren. Mitteil. der med. Gesellsch. in Tokio, Bd. 17. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 1904.
— Diskussionsbemerkungen auf dem 14. internat. Kongreß f. Hyg. u. Demographie, Berlin.
Havelburg, Die Pest in Brasilien. Berl. klin. Wochenschr., 1901.
Herzog, The plague: bacteriologie, morbid anatomie and histopathology. Manila 1904.
— Zur Frage der Pestverbreitung durch Insekten. Eine neue Species von Rattenfloh. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 51, 1905.
Herzog & Hare, Does latent or dormant plague exist where the disease is endemic? Bureau of Gouvern. Labor., Manila 1904.
Hesse, W., Ueber die Gasaufnahme und -abgabe von Kulturen des Pestspaltpilzes. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897.

Hetsch & Otto, Ueber die Wirkung des Pestserums bei experimenteller Fütterungspest. Klin. Jahrb., Bd. 11, 1903.
Hetsch, siehe auch Kolle.
Hoffmann, Praktische Ergebnisse auf dem Gebiete der Tropenkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr., 1911.
Horiuchi, Studien über die Pestimmunität. Manuskript. Autoreferat.
Hossack, Plague pneumonia: its bearing on recent controverses and existing preventive measures, also a personal statement. Indian med. gaz., 1909, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, 1910.
Howel, siehe Wherry.
Hueppe & Kikuchi, Ueber eine neue sichere und gefahrlose Immunisierung gegen Pest. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 39, 1905.
Hunter, Plague in cats. Lancet 1905. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1905.
— Buboes and their significance in plague. Lancet 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 40, 1907.
Janson, Der schwarze Tod bei Tieren. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 21, 1898.
Jatta & Maggiora, Vaccinazioni e sieroprofilassi nell'infezione pestosa. Roma 1904.
— Weitere Untersuchungen über die Anwendung der Serumvaccination für die Prophylaxis der Bubonenpest. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56, 1906.
Ibrahim-Bey, F., De la motilité et de la sporulation du bacille pesteuse. La médecine moderne, 1899. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900.
India Plague Commission, Report of the 1898—1899, Vol. 5, London 1901. Ref. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 25, 1903, s. a. Report usw.
Inghilleri, Della resistenza e dell'addattamento del bacillo pestigeno a rivere nell'acqua potabile. Ann. di igieni sperim., Vol. 13. Ref. Baumgartens Jahresber., 1903.
Internationale Hygiene-Ausstellung, Wissenschaftl. Katalog; Sonderkatalog für die Gruppe: Die Infektionskrankheiten; Schiffsverkehr; Bericht des Instituts Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, des staatl. serumtherap. Instituts Butantan (Sao Paulo) usw. (s. A. Takaki).
Jordansky & Klodnitzky, Conservation du bacille pesteux dans le corps des punaises. Ann. Past., T. 22, 1908.
Isburn, A., Case of pneumonic plague. Lancet 1905. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, 1907.
Kaschkadamoff, Auszug aus dem Bericht über die Kommandierung zur Pestbekämpfung nach dem Gouvernement Astrachan. Hyg. Rundschau, 1903.
— Ueber die Pest in der Mandschurei. Orig.-Ref. der mikrob. Gesellschaft St. Petersburg. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, 1907,
— Ueber die Ausbreitungsbedingungen der Pest und ihre Bekämpfung in Rußland. 14. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demographie, Berlin.
Kasansky, M. W., Von der Pest, den Pestbacillen und der Desinfektionswirkung einiger Mittel auf dieselben. Kasan 1897. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898.
— Die Einwirkung der Winterkälte auf die Pest- und Diphtheriebacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899.
Kawamura & Murata, Die Pesterkrankung der Katze. Saikingaku-Zassi, 1907. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 1909.
Kempner, siehe Rabinowitsch.
Kikuchi, Ueber die passive Aggressinimmunität gegen Pestbacillen. Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 30.
— siehe auch Hueppe.
Kinyoun, The prophylaxis of plague. Journ. of the Amer. med. assoc., 1904. Ref. Baumgartens Jahresber., 1904 u. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, 1904.
Kirchner, Die sanitätspolizeiliche Bekämpfung der Pest. Deutsche med. Wochenschrift, 1903.
Kirstein, F., Ueber die Dauer der Lebensfähigkeit von Krankheitserregern in der Form feinster Tröpfchen und Stäubchen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 1902.
Kister & Schmidt, Zur Diagnose der Rattenpest. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, 1904.
Kister & Schuhmacher, Untersuchung von pestverdächtigen Ratten aus in Hamburg eingelaufenen Schiffen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, 1905.
Kister, Kasuistische Mitteilungen zur Frage der Rattenpest-Diagnose. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41 u. 42, 1906.

Kister, siehe auch Dunbar.
Kitasato, S., Preliminary note on the bacillus of bubonic plague. Hongkong 1894. Lancet 1894.
— Der Kampf gegen die Pest in Japan. Philippine journal of sc., 1906. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1907.
— La lutte contre la peste au Japon. Arch. d. méd. nav., T. 86. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, 1907.
— Ueber die Verbreitungsweise und die Bekämpfung der Pest in Japan. 14. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demographie, Berlin.
— Die Pest in Japan. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 64, 1909.
Kitasato, Takaki, Shiga & Moriya, Bericht über die Pestepidemie in Kobe und Osaka vom November 1899 bis Januar 1900. Tokio 1900.
Klein, E., Ein Beitrag zur Morphologie und Biologie des Bacillus der Bubonenpest. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897.
— Zur Kenntnis des Schicksals pathogener Bakterien in der beerdigten Leiche. Ebenda, Bd. 25, 1899.
— Remarks on agglutination by plague blood. Lancet 1901.
— Ueber ein dem Pestbacillus ähnliches Bakterium: B. bristolense. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32, 1902.
— Report on the Pathology and Etiology of Rat Plague and other infectious Rat diseases. Report Med. Off. Loc. Gov. Board, 1904. Ref. Baumgartens Jahresber., 1904.
— Further research in connection with plague. Rep. Med. Off. Local Gov. Board, Nr. 36. Ref. Baumgartens Jahresber. 1908.
Klodnitzky & Jordansky, Weitere Beobachtungen über die Lebensdauer der Pestbacillen im Organismus der Wanzen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 55, 1910.
— siehe auch Jordansky.
Koch, R., Reiseberichte über Rinderpest, Bubonenpest etc. Berlin 1898.
— Ueber die Verbreitung der Bubonenpest. Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Koch, R., v. Behring, E., Pfeiffer, R., Kolle, W., & Martini E., Berichte über die Wertbestimmung des Pariser Pestserums. Klin. Jahrb., Bd. 9, Jena 1902.
Kodama, Ueber die Morphologie des Pestbacillus. Mitteil. d. Japan. hyg. Gesellschaft, Bd. 2, H. 4. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 120, 1909.
König, Die Pest in Japan. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1907.
Kolle, W., Zur Bakteriologie der Beulenpest. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
— Bericht über die Tätigkeit in der zu Studien über Pest eingerichteten Station des Instituts für Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901.
— Die Pest. Deutsche Klinik, Bd. 2. Berlin—Wien 1901.
— Studien über das Pestgift. Festschr. zu R. Kochs 60. Geburtstag. Jena, G. Fischer, 1903.
— Die Pest. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1905.
— Ueber Maßnahmen und Verfahren zur Bekämpfung der Ratten- und Mäuseplage. Arch. f. Schiffs- und Tropen-Hyg., 1905.
— siehe auch bei R. Koch.
Kolle & Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 3. Aufl., 1911.
Kolle, Hetsch & Otto, Weitere Untersuchungen über Pest, im besonderen über Pestimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 48, 1904.
Kolle & Krumbein, Technik der Darstellung des Pestserums. Handbuch der Immunitätsforschung von Kraus & Levaditi.
Kolle, W., & Martini, Ueber Pest. Deutsche med. Wochenschr., 1902.
Kolle, W., & Otto, R., Vergleichende Wertprüfungen von Pestserum verschiedener Herkunft. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902.
— — Die aktive Immunisierung gegen Pest mittelst abgeschwächter Kulturen. Deutsche med. Wochenschr., 1903.
— — Untersuchungen über die Pestimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 45, 1903.
Kolle & Strong, Ueber Schutzimpfung des Menschen mit lebenden abgeschwächten Pestkulturen („Pestvaccination"). Deutsche med. Wochenschr., 1906.
Konstanzoff, Ueber die Beziehungen der Bubonenpest zu anderen Formen der hämorrhagischen Septikämie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901.
Kossel, H., & Frosch, P., Ueber die Pest in Oporto. Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 17 und Klin. Jahrb., Bd. 7, 1900.

Kossel, H., & Nocht, Ueber das Vorkommen der Pest bei den Schiffsratten und seine epidemiologische Bedeutung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 18, 1901.
Kossel, H., & Overbeck, Bakteriologische Untersuchungen über Pest. Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 18, 1901.
Kossel, H., Bericht über den 10. internationalen Kongreß für Hygiene. Hyg. Rundschau, Bd. 11, 1901.
— Ueber Pestrattenschiffe. 14. internat. Kongreß für Hyg. u. Demographie, Berlin.
Kraus, R., Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonkulturen, erzeugt durch homologes Serum. Wien. klin. Wochenschr., 1897.
Kresling, siehe Wladimiroff.
Krumbein, Tavel & Glücksmann, Ueber Pestschutzmaßregeln. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 40, 1902.
— — — Pestvaccine und Pestserum. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 30, 1901.
Kurth & Stoevesand, Der Pestfall in Bremen. Berl. klin. Wochenschr., 1901.
Lafont, s. Castel.
Lamb, The etiology and epidemiology of plague. A summary of the work of the plague commission. Calcutta, Superintendent of government printing, India, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 1909.
Lebram, Ratinbacillus und Bacillus enteritidis Gärtner. Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 1909.
Le Dantec, Vue d'ensemble sur la peste. Journ. de méd. de Bordeaux, 1911. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 49, 1911.
Le Ray, Epidémie de peste à Majunga en 1907. Annal. d'hyg. et de méd. col. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 1909.
Leuchs, siehe Wassermann.
Leumann, Report on preventive inoculations against plague in Hubli.
— siehe auch Hankin.
Levaditi, s. Babes.
Levin, Bubonenpest in Porto 1899. Stockholm 1900. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901.
Lignières, Sur le bacille pesteux et les injections intraveineuses passives. Ann. Pasteur, 1901.
Lister Institute of Preventive Medicin, London. Berichte über die Pestforschung in Indien. 2. Bericht, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40; 3. und 4. Bericht, ebenda, Bd. 42; 5. Bericht, ebenda, Bd. 48.
Liston, siehe Glen Liston.
van Loghem, Pulex cheopis op ratten in Deli. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, Deel 48, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Löhlein, Einiges über Phagocytose von Pest- und Milzbrandbacillen. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38 (Beilage), 1906.
London, M., Les oiseaux sont-ils sensibles à la peste bubonique? Arch. des sc. biol., St. Petersburg, Bd. 6, 1898.
Lorey, siehe Trautmann.
Lowson, J. A., The epidemic of bubonic plague in Hongkong 1894. Indian med. gazette, 1897.
— Some remarks on plague. Lancet, 1897.
Lustig & Galeotti, Versuche mit Pestschutzimpfungen bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
— — Schutzimpfungen gegen Beulenpest. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
— — The prophylactic and curativ treatement of plague. Brit. med. journ., 1901.
Lustig & Zardo, Beitrag zum Studium der feineren Gewebsveränderungen bei der experimentellen Beulenpest. Centralbl. f. allg. Pathol., 1897.
Lustig, Sieroterapia e vaccinaz. prevent. contro la peste. Turin 1899.
Maassen, Die Lebensdauer der Pestbacillen in Kadavern und im Kote von Pestratten. Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, 1903.
Maggiora, siehe Jatta.
Maigny, siehe Clarac.
Malenchini, s. Galeotti.
Mallannah, Ueber therapeutische Versuche mit einem Pestimpfstoff bei Versuchstieren. Centralbl. f. Bakt., Orig., 1906.
— The glandular extract from immunised animals as a curative agent in plague. Lancet, 1907, Nr. 4352. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 41, 1908.

Mandoul, Rats et pétrole. Archives de parasitol., T. 12, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Manson, The movement of plague in the Philippine-Islands. Med. Record. Ref. Baumgartens Jahresber., 1904.
Manteuffel, siehe Schuberg.
— Beobachtungen bei einer Pestepidemie in Deutsch-Ostafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1911.
Marbé, Hypersensibilisation générale thyroidienne II. Sur la diminution de la résistance des cobayes pesteux et hyperthyroïdés, ainsi que de ceux soumis même au traitement spécifique. Compt. rend. soc. de Biol., T. 68, 1910.
Markl, G., Beitrag zur Kenntnis der Pesttoxine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.
— Ueber die Pesttoxine und die Gewinnung von antitoxischem Pestserum. Wien. med. Wochenschr., 1900.
— Einige Ratschläge für die Einrichtung und den Betrieb der Pestlaboratorien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1900.
— Zur Agglutination des Pestbacillus. Ebenda, Bd. 29, 1901.
— Weitere Untersuchungen über die Pesttoxine. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901.
— Ueber die Bedeutung des Danyszschen Bacillus bei der Rattenvertilgung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
— Zur Kenntnis des Mechanismus der künstlichen Immunität gegen Pest. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 42, 1903.
— Der Pestfall vom Lloyddampfer Calipso. Wien. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 7.
Maßnahmen zur Vernichtung der Ratten im Hamburgischen Staate. Hamburg 1902.
Martin, The spread of plague. Brit. med. journ., 1911.
— siehe Chic.
Martini, Ueber Inhalationspest der Ratten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901.
— Ueber die Wirkung des Pestserums bei exper. Pestpneumonie. Klin. Jahrb., Bd. 10, 1902.
— Beschleunigung und Sicherung der Pestdiagnose in zweifelhaften Fällen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, 1902.
— Pestbacillus und das Pestserum. Berl. klin. Wochenschr., 1903.
— Ueber die Bereitung von Impfstoff der „Deutschen Pestkommission 1899“ zu Massenimpfungen usw. Deutsche med. Wochenschr., 1911.
— siehe auch R. Koch, bzw. W. Kolle.
Marx, E., Die exper. Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Bibliothek von Coler, Bd. 11, Berlin 1902.
Masyama, Beitrag zur klinischen Kenntnis der Pest. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 70, 1910.
di Mattei, Interno alla trasmissione della peste bubbonica ai suini, agli ovini ed ai volatili. Torino 1898. Ref. Hyg. Rundschau, Bd. 10, 1900.
Matzuschita, Die Einwirkung des Kochsalzgehaltes des Nährbodens auf die Wuchsformen der Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 1900.
Maurice & Nicolle, Action de la bile sur le pneumocoque. Ann. Pasteur, 1907.
Mayr, A., Ueber die bisherige Anwendung des Prof. Lustigschen Pestserums in Bombay. Wien. med. Blätter, 1899.
Mayer, M., Neueres über die Verbreitungsweise und die Bekämpfung der Pest in Indien. Hyg. Rundschau, 1906, Nr. 24.
Mc. Conkey, On the relationship between bacillus pestis and bacillus pseudotuberculosis rodentium (Pfeiffer). Journ. of hyg., Vol. 8, 1908. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
Mc. Coy, The virulence of old and of recent cultures of bacillus pestis. Journ. of infect. diseases, Vol. 6, 1909. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
— The immunity of San Francisco rats to infection with pestis. Journ. of infect. diseases, Vol. 6, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 45, 1910.
— Subacute plague in man due to ground squirrel infection. Journ. of infect. diseases, Vol. 6, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, 1910.
— Pathology and bacteriology of plague in squirrels. Journ. of infect. diseases, Vol. 6, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, 1910.

Mc. Coy, Plague infection in a brushrat (Neotoma fuscipes). Journ. of infect. diseases, Vol. 7, **1910**. Ref. Centralbl., 1. Abt., Bd. 47, **1910**.
— The susceptibility to plague of the prairie-dog, the desert wood rat, and the dog-squirrel. Journ. of infect. diseases, Vol. 7, **1910**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, **1910**.
— A note of squirrel fleas as plague carriers. Public Health Reports, **1910**, Nr. 75. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, **1910**.
— Plague among ground squirrels in America. Journ. of hyg., Vol. 10, **1910**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 48, H. 22, **1911**.
— The susceptibility to plague of the weasel, the chipmunk, and the pocket gopher. Journ. of infect. diseases, **1911**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, **1911**.
Medizinal-Berichte über die Deutschen Schutzgebiete 1906/07 bis 1909/10.
Metschnikoff, Sur la peste bubonique. Ann. Pasteur, **1897**.
Metin, Ann. de l'inst. Pasteur, Bd. 14.
Millard, Report of Board of health on Plague in New South Wales 1907. On a Seventh Outbreak of Plague at Sydney 1907. — On an Outbreak of Plague at Kempsey, Macleay River, 1907. Sydney **1908**.
Mine, Ueber die Pest in Formosa. Arch. f. Schiffs- und Trop.-Hyg., Bd. 8, **1904**.
— Ueber die epidemische Ausbreitung der Pest in der Südmandschurei. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., Bd. 12, **1908**.
Mitteilungen der Deutschen Pestkommission. Deutsche med. Wochenschr., **1897**.
Mizuv, Ueber die Augenveränderung bei Pest. Arch. f. Augenheilk., Bd. 65, **1910**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, **1910**.
Monti, Contributo all'anatomia patologica della pesta naturale dei topi e delle malattie causate da bacilli pestisimili. Genua **1907**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, **1910**.
Moriya, siehe Kitasato.
Moses, Ueber den Nachweis von Antigen und Antikörper durch Komplementablenkung. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, T. 1, **1909**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, **1910**.
Mühlens, Dahm & Fürst, Untersuchungen über Bakterien der Enteritis-Gruppe (Typus Gärtner und Typus Flügge), insbesondere über die sogen. „Fleischvergiftungserreger" und die sogen. „Rattenschädlinge". Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 48, **1909**.
Müller, H. F., Ueber die Beulenpest in Bombay. II. A. Klinische Untersuchungen. Denkschr. der math.-naturw. Klasse der kaiserl. Akad. der Wissenschaften, Wien **1898**.
Müller, H. F., & Poech, R., Die Pest. Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie von Nothnagel, Bd. 5, Wien **1900**.
Mullowney, The plague in North China. Journ. of the Americ. med. ass., **1911**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, **1911**.
Murata, Ueber die Widerstandsfähigkeit der Pestbacillen gegen die Kälte. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43.
— siehe auch Kawamura.
Musehold, P., Die Pest und ihre Bekämpfung. Bibliothek v. Coler, Bd. 8, Berlin **1901**.
Nazareth, Brit. med. journ., **1899**.
Nehring, Die Ratten als Verbreiter der Pest und ihre Vernichtung. Hyg. Rundschau, Bd. 9, **1899**.
Netter, La peste et son microbe. Paris **1900**.
Neuburger, Die Vorgeschichte der antitoxischen Therapie. Stuttgart **1902**.
Neumann, R. O., Beitrag zur Frage der gefährlichen rattenpathogenen Bakterien. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, **1903**.
Niclot, La peste à Oran en 1907. Ectoparasites des rats pesteux et multiplication du bacille de Yersin dans leur tube digestif. Bull. de la soc. de pathol. exot., T. 1, **1908**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, **1910**.
Nicolle, siehe Maurice.
Noc, Du rôle des puces dans la propagation de la peste. Etat actuel de la question. Arch. de parasitol., Fig. 9, **1905**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd, 38, **1906**.

Noc, Prophylaxie de la peste à la Martinique. Bull. de la soc. de path. exot., 1911. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 1911.
Nocht, Ueber die Abwehr der Pest. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. 1, 1897.
— siehe Kossel.
— Die Pest unter den Ratten des Dampfers „Cordoba". Deutsche med. Wochenschrift, 1904.
Nocht & Giemsa, Ueber die Vernichtung von Ratten an Bord von Schiffen als Maßregel gegen die Einschleppung der Pest. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 20, 1903.
Noguchi, The effect of cold upon the vitality of the bacilli of bubonic plague. Proc. of the pathol. society of Philadelphia, T. 4. Ref. Hyg. Rundschau, Bd. 11, 1901.
Nuttall, G. H. F., Zur Aufklärung der Rolle, welche die Insekten bei der Verbreitung der Pest spielen. Ueber die Empfindlichkeit verschiedener Tiere für dieselbe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1897.
— Die Rolle der Insekten, Arachniden und Myriopoden als Träger bei der Verbreitung von durch Bakterien und tierische Parasiten verursachten Krankheiten des Menschen und der Tiere. Hyg. Rundschau, Bd. 9, 1899.
Ogata, M., Ueber die Pestepidemie in Formosa. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897.
— Ueber die Pestepidemie in Kobe. Ebenda, Bd. 28, 1900.
Ohwada, Ueber die Pestempfänglichkeit der Fledermaus. Saikingaku-Zassi, 1907, Nr. 134. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 1909.
Otto, R., Ueber den Einfluß der Tierpassagen auf die Virulenz der Pestbacillen für die verschiedenen Tierarten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, 1902.
— Ueber die Lebensdauer und Infektiosität der Pestbacillen in den Kadavern von Pestratten. Festschr. f. R. Koch, Jena 1903.
— Beobachtungen während der Pestisolierung in der Charité im Juni 1903. Charité-Annalen, Bd. 28, 1904.
— siehe auch bei Hetsch bzw. W. Kolle.
Overbeck, siehe Kossel.
Pearse, Report on plague in Calcutta for the year 30. June 1907. With appendices by W. C. Hossack and H. M. Crake. Calcutta 1907.
Pestnummer der Indian medical gazette, 1906.
Pfeiffer, R., Epidemiologische Betrachtungen über die Pest in Bombay. Hyg. Rundschau, Bd. 9, 1899.
— siehe Bericht über die Tätigkeit usw.
— Ueber Schutzimpfung des Menschen bei Typhus, Cholera, Pest. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 40, 1907.
Pietroforte, siehe de Bonis.
Pinching, Report on Plague in Egypt. Cairo 1900, zit. nach Gotschlich.
Poech, siehe Müller.
Polverini, Ricerche sperimentale sulla polmonite pestica. La settimana medica, 1899.
— Serumtherapie gegen Beulenpest. Münch. med. Wochenschr., 1903.
— Osservazioni cliniche sulla pesta bubbonica. Pirenze 1901. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, 1904.
— siehe auch Galeotti.
Poumagrac, Epidémie de peste de Lang-Son en 1909. Bull. soc. de path. exot., 1911. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 1911.
Prall, Mitteilungen zu dem Aufsatz des Herrn Stabsarzt Dr. Werner „Die Maßregeln gegen die Einschleppung der Pest auf dem Seewege". Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1910.
Primet, Sur l'emploi du vaccin antipesteux en Indochine. Bull. soc. de path. exot., 1911. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 1911.
Proust, A., La défense de l'Europe contre la peste et la conférence de Venise de 1897. Paris 1898.
Rabinowitsch & Kempner, Die Pest in Odessa. Deutsche med. Wochenschr., 1903.
Raebiger, siehe Bahr.
Ratin-Laboratorium, Erster Bericht aus dem bakteriologischen Laboratorium Ratin über die vom Laboratorium im Rechnungsjahr 1907—1908 mit Staatsmitteln unternommenen Versuche. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 1909.
Raybaud, s. Gauthier.

Raynaud, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., **1910**.
Reiche, Zur Klinik der 1899 in Oporto beobachteten Pesterkrankungen. Münch. med. Wochenschr., **1900**.
Reichskolonialamt, Die Pest in Daressalam 1908/09.
Report of the commission sent by the Egyptian Government to Bombay to study plague. Rogers, Bitter, Ibrahim Pascha Hassan. Cairo 1897.
Report on the outbreak of bub. plague in Bombay 1896/97 by P. C. H. Snow. Bombay **1897**.
Report of the epidemic of bubonic plague in Hongkong in the year **1898**.
Report of the Bombay plague committee on the plague in Bombay for the period extending from the 1th july 1897 to the 30th april 1898. Bombay **1898**.
Report on plague in Egypt (from May 1899 to July 1900). Cairo **1900**.
Report of the Indian plague commission. Vol. 1—5, 1898—1900. London **1900/01**.
Report of the Municipal Commissioner on the plague in Bombay for the year ending 31th may 1900. Bombay **1901**.
Report of the commission pp. for the investigation of plague in San Francisco (Flexner, Novy, Barker). Washington **1901**.
Report (Summarised) of the Plague Research Laboratory for 1902—1904. Bombay **1904**.
Reports on plague investigations in India, issued the advisory committee appointed by the Secretary of State for India, the Royal Society and the Lister Institute. Journ. of Hyg., Vol. 6, **1906**, Vol. 7, **1907**, Vol. 8, **1908** und Vol. 10, **1910**, s. a. Lister Institute.
Reschetnikoff, Von der Tarbaganenpest übertragen auf den Menschen. Zeitschrift f. allgem. Hyg., gerichtl. u. prakt. Med., St. Petersburg **1895**. Ref. Revue d'hygiène, **1895**.
— Kwoprosu o tarbaganje tschume (Tarbaganpest). Wratschebnaja Gaseta **1908**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, **1909**.
Revenstorf, Bericht über die Ergebnisse von Virulenzprüfungen an alten Peststämmen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 52, **1909**.
Rocha, De l'action de quelques agentes chimiques et physiques sur le Bacille de la peste. Arch. de l'Inst. royal de bact. Camara Pestana, Lissabon, T. 1, Fasc. 1, **1906**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd, 40, **1907**.
Rogers, An experimental inquiry on the desinfection of floors for plague. Journ. of hyg., Vol. 2. Ref. Hyg. Rundschau, Bd. 13, **1903**.
— The blood changes in plague. Journ. of pathol. and bact., Vol. 10, 291, **1905**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, **1907**.
Rondet, Analogie zwischen der Pest in der Mandschurei und in den Krankenhäusern auftretenden Pestpneumonien. Ref. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 21.
Rosenau, Bull. of the Hyg. Laboratory, Washington 1901. Ref. Hyg. Rundschau, **1903**.
— Vitality of the bacillus pestis. Govern. print. office, **1904**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1904**.
Rosenfeld, Ueber die Involutionsformen einiger pestähnlicher Bakterien auf Kochsalzagar. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
Rothschild, N. Charles, Mitteilung über die auf Ratten, Mus rattus und Mus decumanus, gefundenen Floharten in verschiedenen Teilen der Welt und über Verschiedenheiten in den Verhältniszahlen der einzelnen Arten je nach der Gegend. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, **1907**.
Rouffiandis, Théories chinoises sur la peste. Ann. d. hyg. et de méd. colon., T. 6, **1903**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, **1904**.
— Note sur l'épidémie de peste de Fou-tchéou (avril—octobre 1902). Ann. d'hyg. et de méd. colon., T. 7, **1904**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 36, **1905**.
Roux, Sur la peste bubonique et sa sérotherapie. Gaz. des hôpitaux, **1897**. Ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 13, **1897**.
Row, Serum reaktion of „bacillus pestis" in plague. British med. journ., **1902**.
— Further observations on the reaction of bacillus pestis in plague. British med. journ., **1903**.
— Curative value of a local infection with a live pyogenic germ in bubonic plague. Times Press, Bombay **1905**.
Rucker, Enzootic plague in the United States. Milit. Surgeon, Vol. 28, **1911**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, **1911**.

Rucker, Campaign against bubonic plague in ground squirrels (Citellus beecheyi) in California. Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 53, **1909** und Journ. of trop. med. and hyg., Vol. 13, **1910**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, **1910**.
— Beobachtung über Pestinfektion bei einer Waldratte (Neotoma fuscipes annectens Elliot). Public Health Reports, Vol. 23, **1910**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, **1910**.
Rudenko, Die Pest der Tarbaganen. Militär-med. Journ., **1900**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901**.
Sachs, M., Ein Beitrag zur Kenntnis der Kapselbacillen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, **1902**.
Saigol, Further observations on the fleakilling power of vestain chemicals. Indian med. gazette, **1908**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1909**.
Salimbeni, siehe Calmette.
Sanitary Commissioner with the Covernment of India, Simla. The etiology and epidemiology of plague. Calcutta **1908**.
Sata, A., Experimentelle Beiträge zur Aetiologie und patholog. Anatomie der Pest. I. Arch. f. Hyg., Bd. 37, **1900**.
— Ueber Fütterungspest und das Verhalten des Pestbacillus im tierischen Körper nach dem Tode des Organismus. II. Ebenda, Bd. 39, **1901**.
Schereschevsky-Portnoff, L'épidémie de peste actuelle et les résultats des mesures prophylactiques. Thèse Lausanne **1906**.
Schern, Ueber eine durch den Bacillus enteritidis hervorgerufene Rattenseuche. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 30, **1909**.
Scheube, R., Krankheiten der warmen Länder. II. Aufl., Jena **1900**.
— Pest. Eulenburgs Realenzyklopädie, 3. Aufl., Bd. 18, **1900**.
Schilling, Ueber eine bei Ratten vorkommende Seuche. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 18, **1902**.
Schmidt, siehe Kister.
Schmitter, A plague-like bacillus causing epizootics amongst Alaskan dogs Milit. Surg., Vol. 25, Nr. 4, **1909**. Ref. Centralb. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 45, **1910**.
Schottelius, Die Bubonenpest in Bombay im Frühjahr 1900. Hyg. Rundschau, **1901**.
— Ueber die Eintrittspforten bei der Pestinfektion. Wien. med. Woche, **1903**.
Schreiber, Die Pest-Expedition in die Mongolei 1905 und 1906. Sitzungsber. d. mikrobiol. Gesellsch. zu St. Petersburg am 24. 11./7. 12. 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 40, **1907**.
Schreyer, Die Lungenpest in Nordchina. Münch. med. Wochenschr., **1911** und Oesterr. San.-Wesen, **1911**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, **1911**.
Schuberg & Manteufel, Rattenflöhe aus Deutsch-Ostafrika. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, **1910**.
Schultz, N. K., Ueber die Einwirkung der Antiseptica auf den Bac. pestis hominis und die Desinfektion von Gegenständen und geschlossenen Räumen bei Bubonenpest. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**.
— De la vitalité du microbe de la peste bubonique dans les cultures. Archives des Sciences biologiques, St. Petersburg, Vol. 8, **1901**.
— Ueber die Lebensdauer von Bac. pestis hominis in Reinkulturen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901**.
Schumacher, siehe Kister.
Schouroupoff, Sur la durée de la présence du bacille pesteux dans le sang des animaux immunisées servant à la préparation du sérum antipesteux. Arch. des sc. biolog., T. 11.
— De l'action pathogène exercée par le bacille de la peste sur certaines espèces d'animaux domestiques. Arch. des sc. biol., T. 12.
— De l'action bactéricide de la tourbe sur le B. pestis hominis. Ibidem.
— Les propriétés hémolytiques du bacille de peste. Ibidem, T. 12.
— Sur la teneur en substances immunisantes de quelques organes et humeurs des cheaux immunisés contre la peste bubonique. Ibidem, T. 13.
— Sur la conservation de qualités spécifiques (préventives et curatives) du sérum antipesteux. Ibidem, T. 14.
— Lebensdauer der Pestbacillen in Pestleichen. Wratsch, **1911**, Nr. 27. Ref. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 37.
Segawa, Einige Versuche zum Studium der Eigenschaften der Pestbacillen. Saikingaku-Zashi, **1903**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, **1905**.
Seligmann, siehe Sobernheim.

Shibayama, Zweite Mitteilung über Agglutination (Versuche mit Pestbacillen). Saikingakuzashi, 1904. Ref. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 38, 1906.
Shiga, siehe Kitasato.
Signorelli, Agglutinationsversuche mit Bacillen der Lungenpest. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 60.
Simond, P. L., La propagation de la peste. Ann. Pasteur, Bd. 12, 1898.
Skinner, Preliminary note upon ticke infesting rats suffering from plague. Brit. med. journ., 1907. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. Bd. 44, 1910.
Skschivan, T., Zur Morphologie des Pestbakteriums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900.
— Unsere Kenntnisse über die Tarbaganenpest. Russ. Arch. f. Patholog., 1901. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 823, 1901.
— Zur Kenntnis der Rattenpest. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903.
Sobernheim & Seligmann, Weitere Untersuchungen zur Biologie der Enteritisbakterien. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, 1910.
de Souza jun., Arruda & Pinto, Report on experiments undertaken to discover whether the common domesticated animals of Terceira Island are affected by plague. Journ. of hyg., Vol. 10, 1910. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 48, H. 13, 1911.
Stadler, E., Ueber die Einwirkung von Kochsalz auf Bakterien usw. Arch. f. Hyg., Bd. 35, 1899.
Stagnitta-Balistreri, siehe Bandi.
Steffenhagen, Untersuchungen über das Rattenvertilgungsmittel „Liverpool-virus". Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, 1911.
Stevenson, Preliminary report on the killing of rats and rat fleas by hydrocyanic acid gas. Scientific Memoirs etc. New Series, Nr. 38, Calcutta 1910. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 1911.
Sticker, G., Ueber die Pest nach Erfahrungen in Bombay. Münch. med. Wochenschr., 1898.
— Ueber die Ansteckungsgefahren in der Pest. Wien. klin. Rundschau, 1898.
— Die Pest in den Berichten der Laien und in Werken der Künstler. Janus 1898.
— siehe Bericht über die Tätigkeit usw.
— Organabdrücke. Ein Ersatz für Organschnitte. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 1907.
Sticker, G., Abhandlungen aus der Seuchengeschichte und Seuchenlehre. 1. Bd. Die Pest. Teil I: Geschichte der Pest, Gießen 1908. Teil II: Die Pest als Seuche und Plage, Gießen 1910.
Stoevesandt, siehe Kurth.
Strong, Ueber Schutzimpfung des Menschen mit lebenden abgeschwächten Pestkulturen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906.
— Preventive inoculation against plague. 14. internat. Kongreß f. Hyg. u. Demographie Berlin.
— Vaccination against plague. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1908.
— Protective inoculation against plague. Journ. of med. res., Vol. 18, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1910.
— Combating tropical diseases in the Philippines by scientific methods. Journ. of the Americ. med. ass., Bd. 52, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1909.
— siehe auch W. Kolle.
Takaki, Die hygienischen Verhältnisse der Insel Formosa. Dresden 1911.
— siehe Kitasato.
Taranuchin, W. A., Ueber die Beziehung der Immunkörper zu den Eiweißkörpern des Pestheilserums. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, 1904.
Tavel, siehe Krumbein.
Terni & Bandi, Bereitung der antipestösen Lymphe aus dem peritonealen Exsudat infizierter Tiere. Deutsche med. Wochenschr., 1900.
Terni, Studien über die Pest. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, 1906.
— Studi sulla peste. Ann. d'igiene sperimentale, 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 40, 1907.
Thompson, Ashburton, Report on an outbreak of plague at Sydney 1900. Sydney 1900. Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1901.
— Report of the Board of Health on the outbreak of plague at Sydney 1900. Sydney 1902.
— Report of the Board of Health on a second outbreak of plague at Sydney. Report from Printing Commitee, 1903.

Thompson, Ashburton, On the etiology of bubonic plague. Lancet, 1903. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 1904.
— Report of Board of Health on a third outbreak of plague at Sydney 1903. Sydney 1904. Report from Printing Committee.
— The Aetiology of plague deduced from its Epidemiology as observed at Sydney during the years 1900—1904. Sydney 1905.
— Report of the Board of Health on plague in New-South Wales 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 40, 1907.
— On the epidemiology of plague. Journ. of hyg., Vol. 6. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 40, 1907.
— Report of the Board of Health on plague in New South Wales 1906. On the sixth outbreak of plague at Sydney 1906. Sydney 1907. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 1909.
— Spread and combating of plague. 14. internat. Kongreß f. Hyg. u. Demographie Berlin.
Thornton, E. N., An extraordinary series of outbreaks of plague in Cape Colony, due to case infection. Indian med. gaz., 1910. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, 1910.
— Notes on the use of adrenalin chloride in the treatment of plague. Lancet, 1910. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, 1910.
Tidswell, F., Some practical aspects of the plague at Sydney. Journ. of the Sanitary Institute, Vol. 21, London 1901. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901.
— Journ. of the Sanit. Instit. London 1901. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901.
— Brit. med. Journ., 1903.
— Report of the Governement Bureau of Microbiology for 1909. Sydney 1910.
Tiraboschi, Die Bedeutung der Ratten und Flöhe für die Verbreitung der Bubonenpest. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, 1904.
— Beitrag zur Kenntnis der Pestepidemiologie. Ratten, Mäuse und ihre Ektopariten. Arch. f. Hyg., Bd. 46.
— Les rats, les souris et leurs parasites cutanés dans leurs rapports avec la propagation de la peste bubonique. Arch. de parasitol., T. 8, 1904. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 36, 1905.
Tiraboschi, Gli animali propagatori della peste bubbonica. IV. nota. — I ratti e loro ectoparassiti. Bull. d. Soc. Zoolog. Ital., 1904. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 36, 1905.
Toncic, Die Pest in Djeddah. Das österr. Sanitätswesen, 1910, Nr. 35. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 48, H. 22, 1911.
Toptschieff, Beitrag zum Einfluß der Temperatur auf die Mikroben der Bubonenpest. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898.
Toyama, Ueber die Widerstandsfähigkeit der Pestbacillen gegen die Winterkälte in Tokio. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, 1903.
— Jahreszeit der Pestepidemie. Mitteil. d. Japan. hyg. Gesellsch., Bd. 2, H. 4. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 1909.
— Bericht über die Ausbreitung und Bekämpfung der Pest in Tokio. 14. internat. Kongreß f. Hyg. u. Demogr. Berlin.
— Ueber das epidemiologische Studium der Pest. Zeitschr. f. med. Mikroskopie, 1909 (Japanisch). Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, 1910.
Trautmann, Bakterien der Paratyphusgruppe als Rattenschädlinge und Rattenvertilger. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, 1906.
— Die Bedeutung des Pestausbruches in der Mandschurei für Europa, insonderheit für Deutschland. Deutsche med. Wochenschr., 1911.
— Was hat Deutschland von dem Pestausbruch in der Mandschurei zu befürchten? Klin.-therap. Wochenschr., 1911.
Trautmann & Lorey, Ueber einen ins Hamburger Staatsgebiet eingeschleppten Fall menschlicher Bubonenpest. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 60, 1908.
Tresh, The co-efficient of desinfectants against the plague bacillus. Publ. Health, Nr. 20.
Trommsdorff, Ueber die Pathogenität des Löfflerschen Mäusetyphusbacillus beim Menschen. Münch. med. Wochenschr., 1903.
Tsukiyama, Ueber Schutzimpfung gegen Pest auf Formosa. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 58, 1908.

Uriarte, Leopold, Ueber den Bacillus der orientalischen Pest. Zweiter latino-amerikanischer Kongreß, Buenos Aires, **1904**. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, **1904**.

— Remarques sur la résistance du B. pesteux et sa présence dans le sang des malades, sur le rôle des puces dans la peste. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1904**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, **1905**.

Vagedes, Ueber die Pest in Oporto. Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 17 und Klin. Jahrbuch, Bd. 7, **1900**.

de Vasconcellos, Prophylaxie de la peste à Rio de Janeiro. Ann. Pasteur, T. 22, **1908**.

Vassal, La peste à l'île Maurice. Rev. hyg. et pol. san., T. 28, **1906**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 40, **1907**.

Vay, G., Bacilli-carriers and their part in the transmission of infectious diseases. Journ. of trop. med. and hyg., Vol 11, Nr. 15, **1908**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1909**.

— Ueber körnchenartige Bildungen in Pestbakterien. Centralbl. f. Bakt., Orig., 1. Abt., Bd. 52, **1909**.

— Ueber die immunisierende Wirkung von Lecithinauszügen aus Pestbacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1908**.

— Kann der im Pestserum enthaltene Ambozeptor durch Behandeln des Serums mit Pestbacillen aus diesem entfernt werden? Centralbl. f. Bakt., Orig., 1. Abt., Bd. 55, **1910**.

— Ueber die Abspaltung von Anaphylatoxin unter Verwendung von Pestbacillen als Antigen. Zeitschr. f. Immunitätsf., I. Teil, Bd. 11.

Vergneiro, C., Ueber die Aetiologie, Ausbreitung und Prophylaxe der Pest. Sao Paulo **1901**.

Verjbitzki, The part played insects in the epidemiology of plague. Journ. of hyg., Vol. 8, **1908**.

Völkers, A., Ueber die Maßnahmen zur Abwehr der Pest in einer Hafenstadt mit Beziehung auf die hierüber in jüngster Zeit gemachten Erfahrungen. Vierteljahresschr. f. gerichtl. Mediz. u. öffentl. Sanitätswesen, Bd. 27, Suppl.-Heft. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, **1904**.

Voges, Die Bubonenpest in La Plata. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, **1902**.

Vourloud, Cultures du Bacterium typhi, du Bact. coli et de quelques autres bacteries rapprochées du groupe coli-typhique sur milieu de Drigalski-Conradi. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, **1906**.

Wadoux, Influence comparée du sérum normal et du sérum antipesteux sur la phagocytose du bacille de la pest. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 63.

Wagon, siehe Grysez.

Walker, Transmission of plague in the absence of rats and rat fleas. Indian. med. gaz., **1910**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., B. 47, **1910**.

— siehe auch Wherry.

Wassermann & Leuchs, Die Methoden der Schutzimpfung des Menschen gegen Pest. Handbuch d. Tech. u. Meth. d. Immunitätsforsch. von Kraus & Levaditi, Bd. 1.

Weck, siehe Medizinalberichte über die Deutschen Schutzgebiete für das Jahr 1909/10. Berlin **1911**.

Weichselbaum, A., Parasitologie. Handb. d. Hyg., herausg. von Th. Weyl. Bd. 9, Jena **1898**.

— Bericht über die Infektion des Dieners am pathol.-anat. Institut F. Barisch mit Pestbacillen. Das österr. Sanitätswesen, **1898**.

Weichselbaum, A., Albrecht, H., & Ghon, A., Ueber Pest. Wien. klin. Wochenschr., **1899**.

Weinstein, E. M., Ueber die Bedeutung des spezifischen Opsonins für die Frühdiagnose der Pest. Wjestnik Obschestwennoj Higieni, Sudebnoj i Praktitscheskoj Medicini **1909**.

— siehe Damaski.

Wenhardt, siehe Aujezki.

Werner, H., Die Maßregeln gegen Einschleppung der Pest auf dem Seewege. Arch. f. Schiffs- und Trop.-Hyg., **1909**.

— Bemerkungen zu den Mitteilungen des Herrn Dr. Prall. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., **1910**, H. 7.

Wernicke, E., Ueber Immunisierungsversuche bei der Bubonenpest. Sitzungsberichte usw. Marburg 1898. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.

VAN WESTENRIJK, Ueber die bipolare Färbung der Pestmikroben. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 42, 1906.
— Untersuchungen über die Morphologie des Bacillus der Bubonenpest. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, 1907.
WHERRY, The bacteriological study of a plague rat, with notes on the capsular substance formed on nutrient agar by some bacteria. Journ. inf. dis., Vol. 2, 1905. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39, 1907.
— Plague among the ground squirrels of California. Journ. of infect. diseases, Vol. 5, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 1909.
— Experiments on the use of bacillus pestis caviae as a rat virus. Journ. of infect. diseases, Vol. 5, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 1909.
— The influence of survey on hemorrhages in plague. Journ. of infect. diseases, Vol. 6, 1909. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, 1910.
WHERRY, WALKER & HOWELL, Plague among rats in San Francisco. Journ. of the Americ. med. ass., Vol. 50, 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 1909.
WIENER, Ueber den derzeitigen Stand der Pest in Indien. Wien. klin. Wochenschrift, 1911.
WILM, Ueber die Pestepidemie in Hongkong im Jahre 1896. Hyg. Rundschau, 1897.
WLADIMIROFF & KRESLING, Zur Frage der Nährmedien für den Bacillus der Bubonenpest und sein Verhalten zu niederen Temperaturgraden. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
WLADIMIROFF, Zur Technik der Pestserumbereitung. Wratsch 1897. Ref. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 22, 1897.
WORSTER (Java), Pest und Pestbekämpfung. Berl. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 18.
WÜRTZ & BOURGES, Vitalité, conservation de la virulence et variations de forme du bacille de la peste dans l'eau de mer. Compt. rend. du X. Congrès international d'Hygiène. Paris 1900.
WYSSOKOWITZ & ZABOLOTNY, Recherches sur la peste bubonique. Ann. Pasteur, T. 11, 1897.
XANTHOPULIDES, siehe BONNARDIÈRE.
XYLANDER, Ein bei Ratten gefundenes Bakterium der Friedländerschen Gruppe. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 24, 1906.
— Der Ratinbacillus als Rattenvertilgungsmittel. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 28, 1908.
— RatinI und II sowie über die Stellung des Ratinbacillus zur Gärtnergruppe. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52, 1909.
YAMAGIWA, K., Ueber die Bubonenpest. Virch. Archiv, 1897.
YERSIN, La peste bubonique à Hongkong. Ann. Pasteur, T. 8, 1894.
— Sur la peste bubonique. (Sérothérapie) 1897.
— Rapporte sur la peste bubonique de Nhatrang (Annam). Ebenda, Bd. 13, 1899.
YERSIN, CALMETTE & BORREL, La peste bubonique. Deuxième note. Ebenda, T. 9, 1895.
YOKOTE, Z., Ueber die Lebensdauer des Pestbacillus in der beerdigten Tierleiche. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898.
ZABOLOTNY, M. D., Ueber agglutinierende Eigenschaften des Menschenblutserums bei der Pest. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
— La peste en Mongolie orientale. Ann. Pasteur, 1899.
— Recherches sur la peste. Premier mémoire. Etudes cliniques. Arch. des sciences biolog. St. Petersburg, 1900. — Deuxième mémoire. Expériences d'inoculation, d'immunisation et de traitement des animaux. Dieselbe Zeitschrift, 1901.
— siehe WYSSOKOWITZ.
ZDEKAUER, Ueber die Beulenpest in Bombay und einige sanitäre Einrichtungen in Britisch Ostindien. Prager med. Wochenschr., 1897.
ZETTNOW, Beiträge zur Kenntnis des Bacillus der Bubonenpest. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896.
ZINNO, Breve relazione sui casi di peste avvenuti in Napoli. Atti della r. accad. med. chir. di Napoli Anno 55, Nr. 5. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, 1904.
ZIROLIA, Der Pestbacillus im Organismus der Flöhe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.

Zlatogoroff, Ueber die bakteriologische Diagnose der Pest in Kadavern. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, 1904.
— Zur Morphologie und Biologie des Mikroben der Bubonenpest und des Pseudotuberkulosebacillus der Nagetiere (B. pseudotuberculosis rodentium Pf.). Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 37, 1904.
Zupitza, Die Ergebnisse der Pestexpedition nach Kisiba am Westufer des Victoriasees 1897/98. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 1899.

Bemerkungen zu den Abbildungen.

Die Abbildungen „Pestoberflächenkulturen auf Gelatine und Agar" sind 1903 auf der damals von Prof. W. Kolle geleiteten Abteilung für besonders gefährliche Krankheiten des Kgl. Instituts für Infektionskrankheiten in Berlin entstanden und waren ursprünglich für die auf S. 161 erwähnte Publikation R. Ottos bestimmt. (Tafel Nr. V u. VI.)

Die Abbildungen „Pestinfektionen beim Meerschweinchen" sind dem Lehrbuch von Kolle & Hetsch (Die experimentelle Bakteriologie usw., 3. Auflage, Berlin und Wien 1911) entnommen. (Tafel Nr. VII.)

Die Ratten- usw. Bilder verdanken wir dem Hygienischen Institut in Hamburg (Proff. Dunbar, Kister und Trautmann). Mit Genehmigung und unter Kontrolle der genannten Herren wurden sie nach den auf der Dresdener Hygiene-Ausstellung zur Schau gestellten Originalen des Instituts photographiert und gemalt. (Tafel Nr. XI bis XIII.)

Auch die Flohbilder (Uebersicht) sind uns freundlichst vom Hygienischen Institut in Hamburg überlassen. Sie sind nach Photogrammen des Herrn Dr. Schröder angefertigt. (Tafel Nr. XIV und XV.)

Die detaillierten Abbildungen von Pulex cheopis auf S. 310 und 311 stammen aus dem Bericht der Indischen Kommission (Journ. of Hyg., Vol. 7, Nr. 3, 1907).

Die Kurven VIII—X sind der im Auftrage des Generalgouvernements Formosa herausgegebenen Monographie von Dr. Takaki: Die hygienischen Verhältnisse der Insel Formosa, Dresden 1911, entnommen.

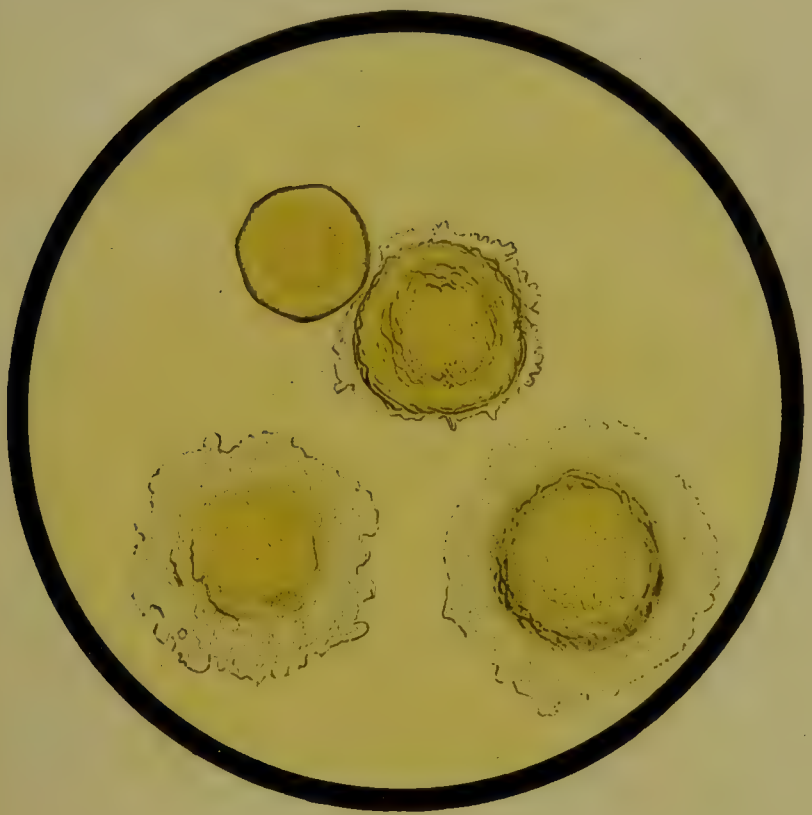
Bezüglich Herkunft der indischen Kurven (Fig. 10 bis 12 und 14) siehe Anmerkung S. 298.

Corrigenda zu Tafel XIV und XV.

Lies:	23 : 1	statt	1 : 23
	Dugès	„	Dugés
	serraticeps	„	seraticeps
	Bouché	„	Boûché.

Gelatine-Oberflächenkulturen. (Vergrößerung: ca. 50 : 1.)

Fig. 1. Virulente Kultur nach 72—96-stündigem Wachstum.



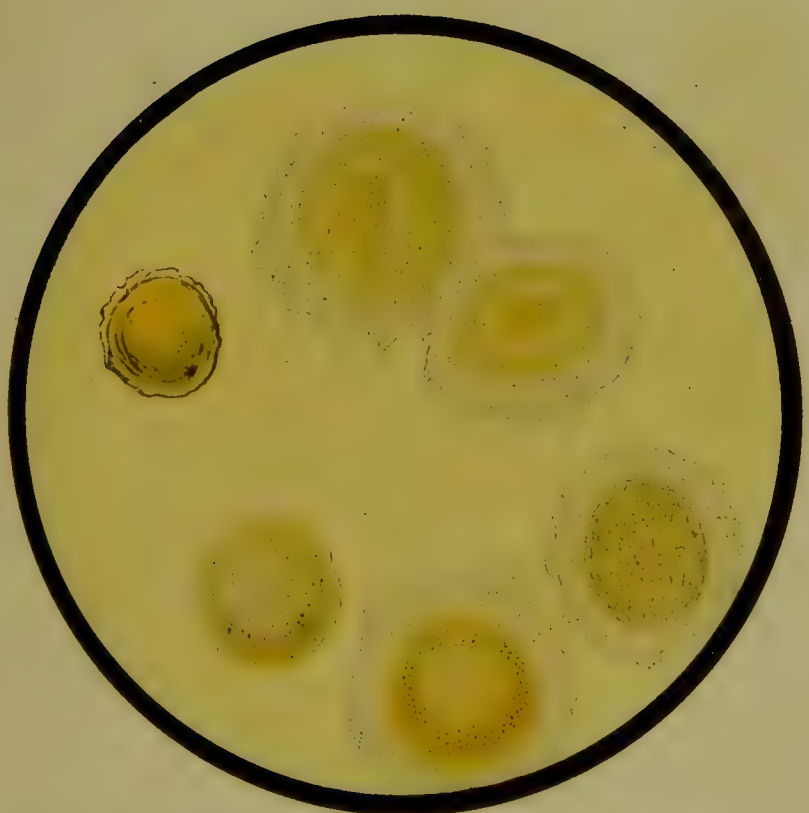


Fig. 2. Kultur Ma.V. nach 48—72-stündigem Wachstum.

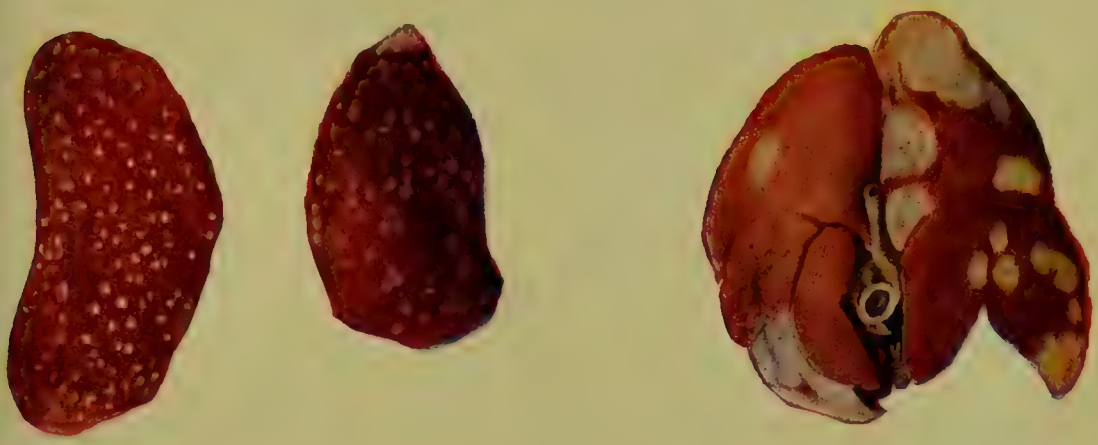
M. Landsberg gez.

Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Fig. 1.

Fig. 2.



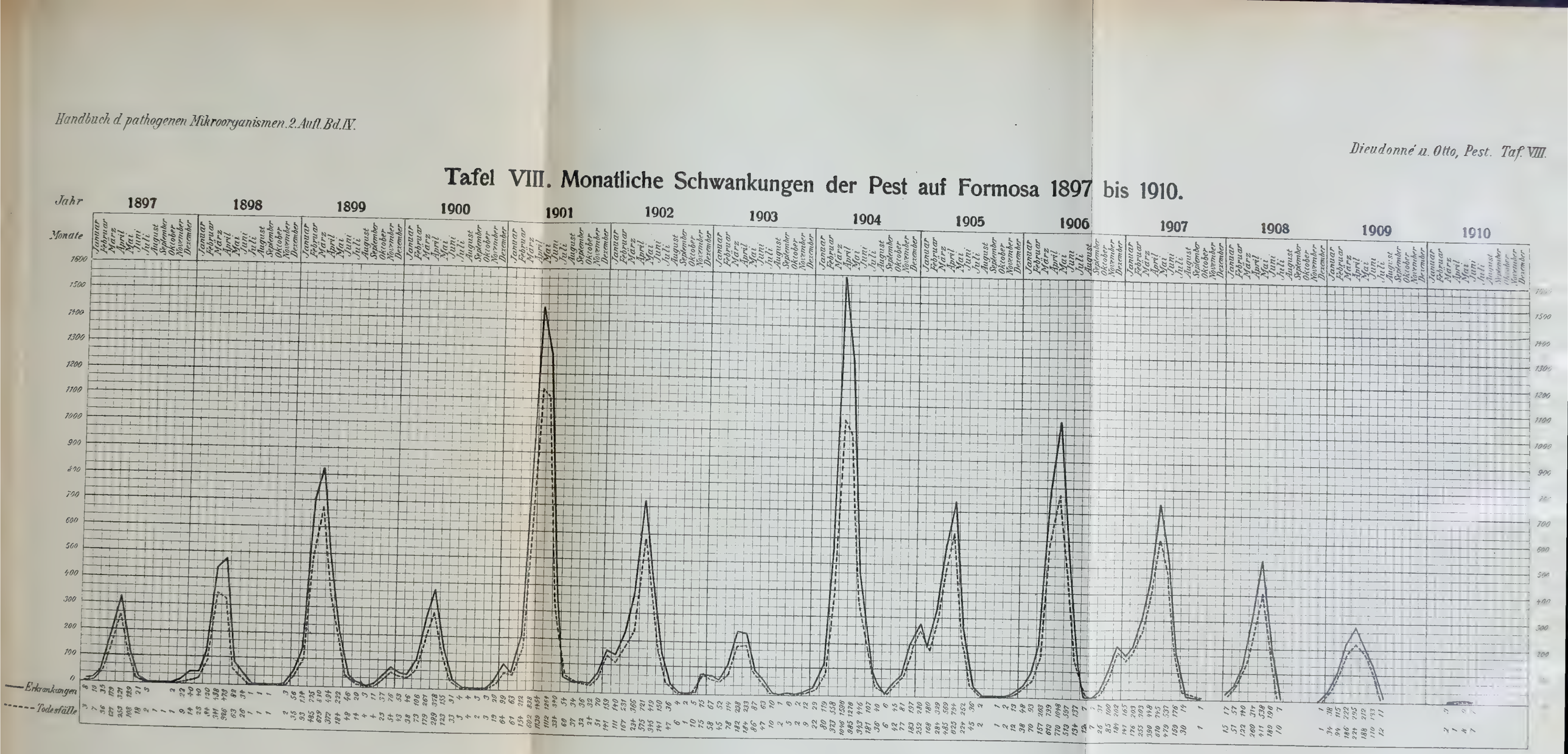
Knotenbildung in Milz und Lunge des Meerschweinchens bei chronischer Pest.

Fig. 3.

Starke Inguinalbubonen bei langsam verlaufender Pestinfektion des Meerschweinchens nach kutaner Infektion.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

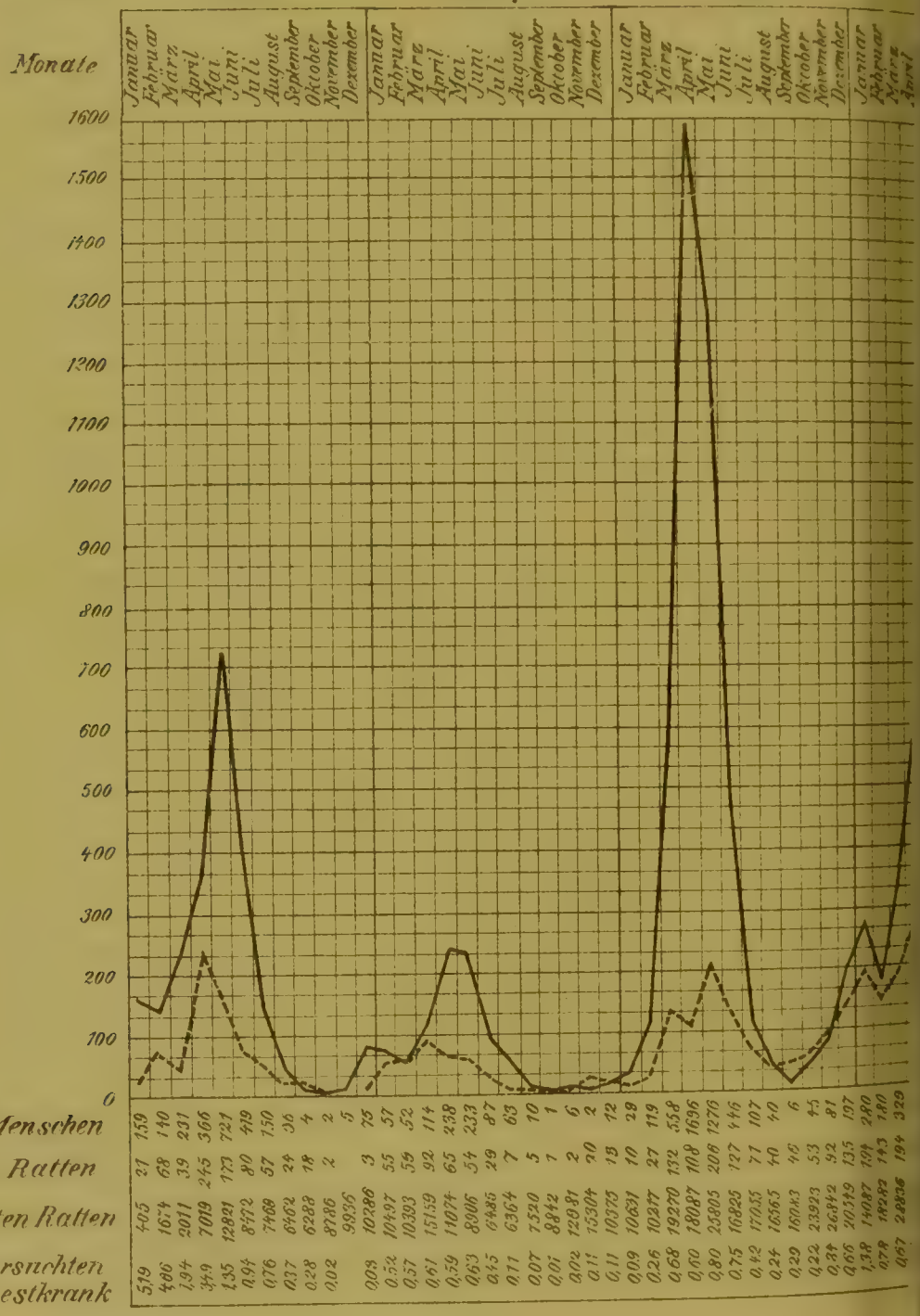
Tafel VIII. Monatliche Schwankungen der Pest auf Formosa 1897 bis 1910.



Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Lith. Anst. v. M. Hunger, Jena

Tafel IX. Monatliche Schwankungen der



	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
1902	159	140	231	366	721	419	150	36	4	2	5	75
	27	68	39	245	173	80	57	24	18	2		3
	405	1674	2011	1019	1282	8472	7468	6462	6289	8786	9936	10286
	519	406	194	349	135	0,94	0,76	0,37	0,28	0,02		0,03
1903	57	52	114	238	233	87	63	10	1	6	2	75
	55	59	92	65	54	29	7	5	1	2	20	3
	10497	10393	15159	11074	8006	6486	6364	7520	8842	12081	15304	10286
	0,54	0,57	0,61	0,59	0,63	0,45	0,11	0,07	0,01	0,02	0,11	0,03
1904	119	558	1696	1276	446	107	40	6	45	81	197	280
	29	119	108	208	127	71	40	16	53	92	135	194
	10631	10317	19270	18087	25805	16825	17055	16565	16063	23923	26842	20339
	0,09	0,26	0,68	0,60	0,80	0,75	0,42	0,24	0,29	0,22	0,34	0,66
1904	140	143	329	1,38	0,78	0,67						
	14087	19282	28836									

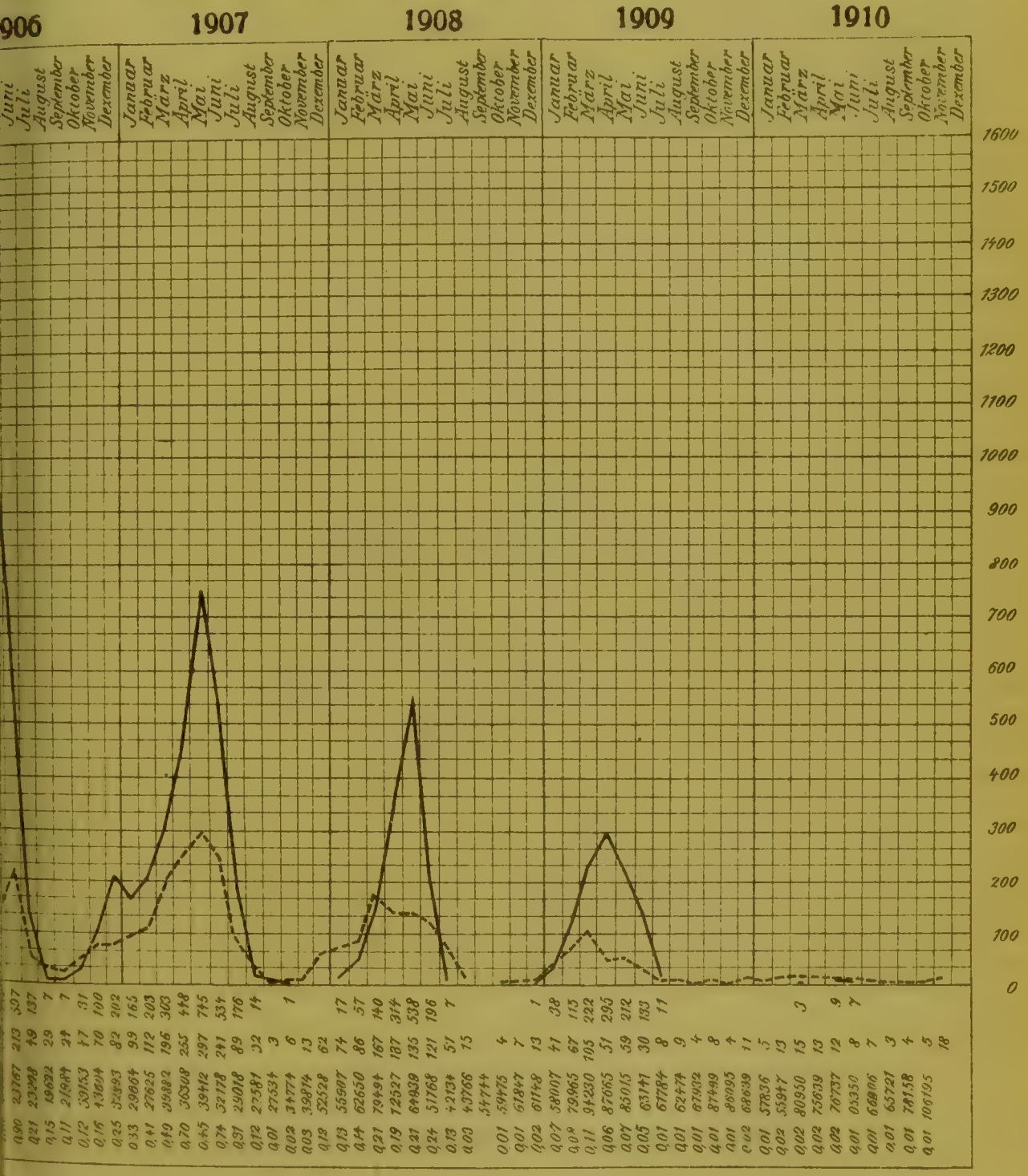
Bei den Menschen

Bei den Ratten

Zahl der untersuchten Ratten

Von je 100 untersuchten Ratten waren pestkrank

gen bei Menschen und Ratten auf Formosa 1902 bis 1910.



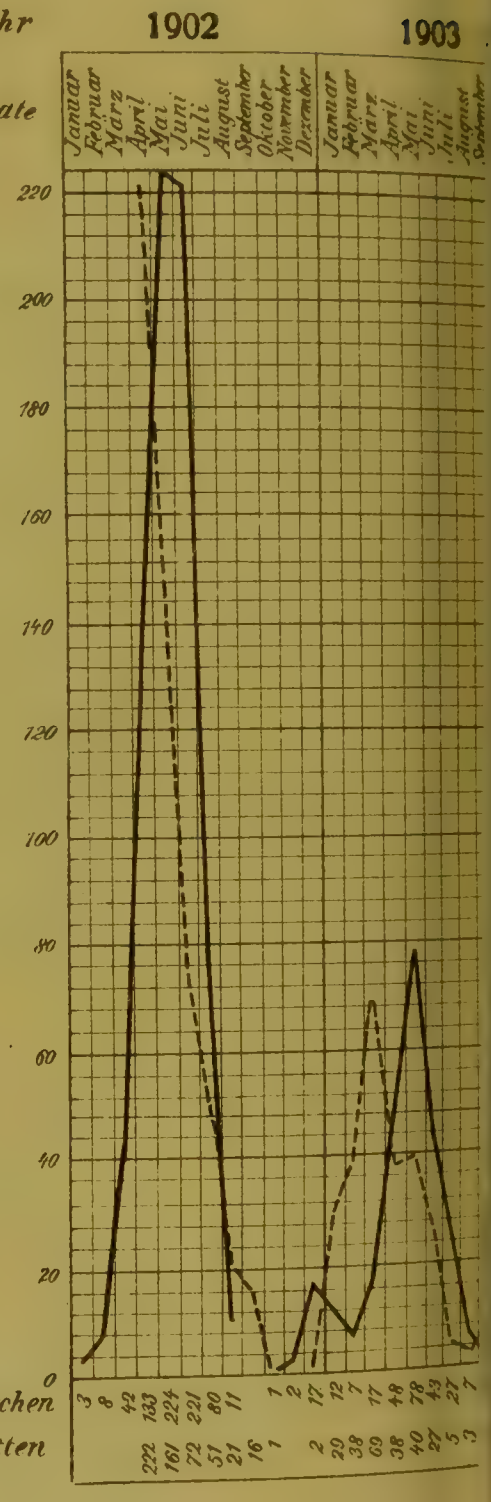
v. Fischer in Jena.

Lith. Anst. v. M. Hunger, Jena.

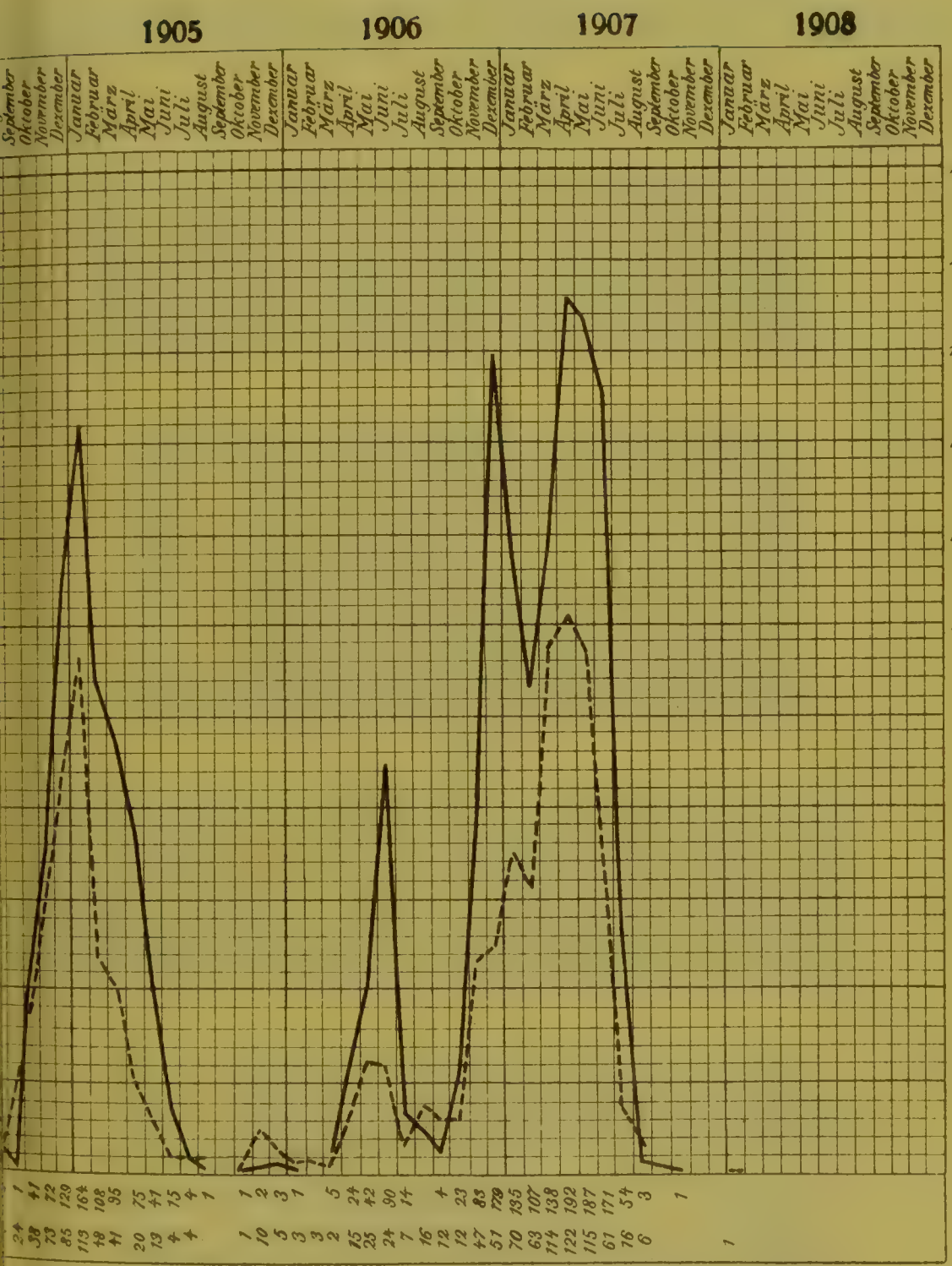
SCHOOL OF
LIBRARY

Tafel X.

Monatliche Schwankungen der Pesterkrankungen bei Menschen und Ratten in Taihoku 1902 bis 1908.



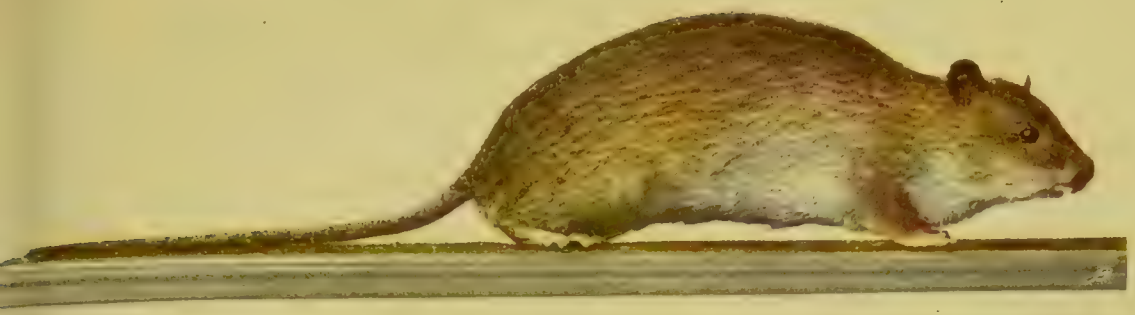
Seit Januar 1908, wo eine Pestratte untersucht wurde, ist die Pest sowohl unter Menschen als auch unter Ratten ganz verschwunden.



Verlag von **Gustav Fischer** in Jena.

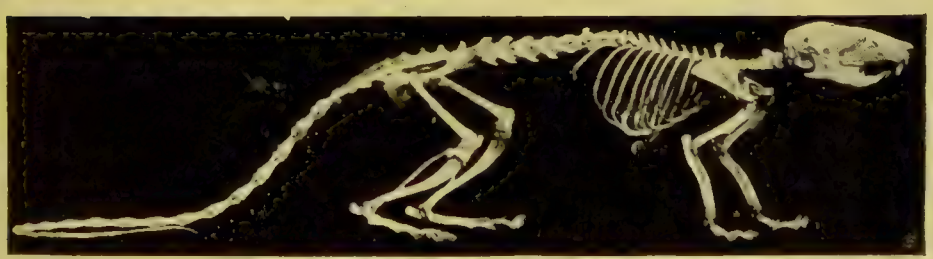
Lith. Anst. v. M. Hunger, Jena

LIBRARY



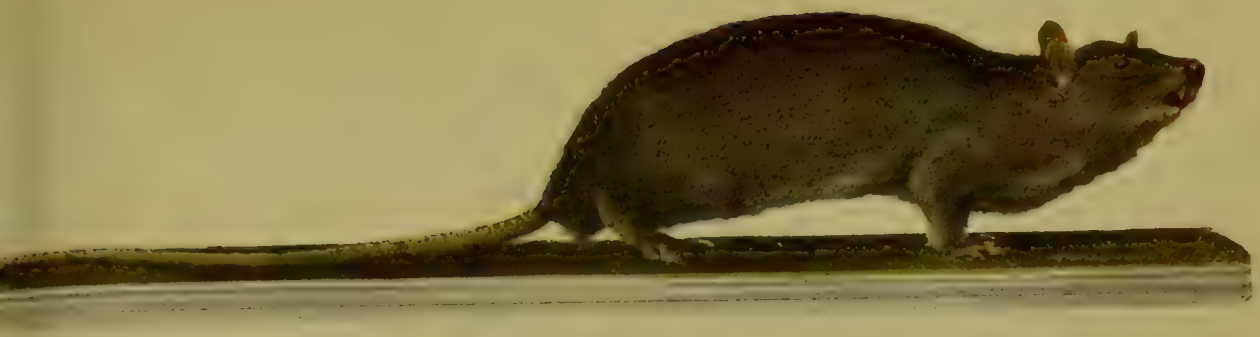
Mus decumanus Pall. (s. norwegicus), Wanderratte oder Sielratte (Hamburg).

M. decumanus.



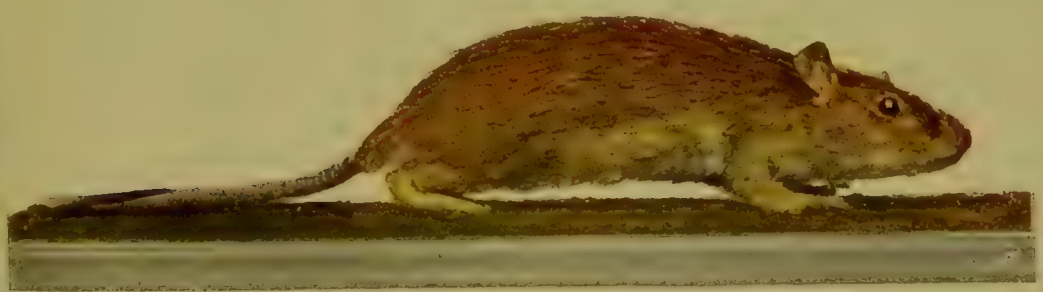
M. rattus.

SCHOOL OF
LIBRARY
MEDICINE

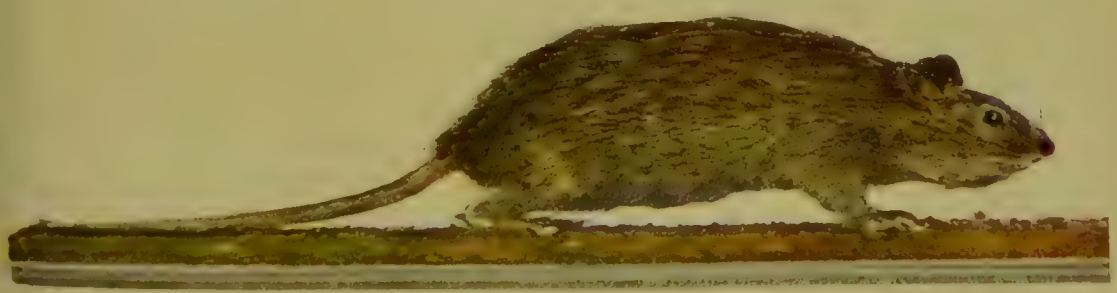


Mus rattus L., Haus- oder schwarze Ratte.

Mus alexandrinus GEOFFR. (s. M. tectorum Savi). Aegyptische oder Dachratte.



Mus rattus rufescens. Indische Ratte.



Nesokia (s. Gunomys) bengalis, „kleiner Bandicut“ („Mole-Rat“).

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Neotoma fuscipes, „Wood-Rat“. Californien.

Spermophilus (s. Citellus) Beecheyi (F. Cuv.) Rich.
Californisches Erdhörnchen („Ground Squirrel“).

Arctomys bobac Pall., Bobac oder Tarabagan (Tarbagan).

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Flöhe.

1. Loemopsylla (Xenopsylla) cheopis Rothschild. (Vergr. 1 : 23.) (Wirt: Mus rattus.)

Fig. 1. ♂.

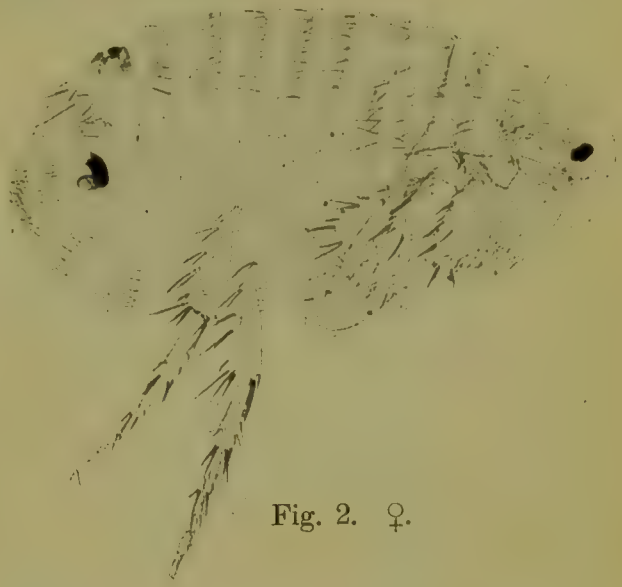


Fig. 2. ♀.

2. Ceratophyllus fasciatus Bosc. (Vergr. 1 : 23.) (Wirt: Mus decumanus.)

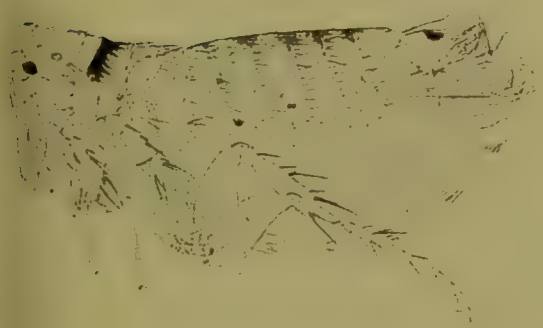


Fig. 3. ♂.

Fig. 4. ♀.

3. Pulex irritans L. (Vergr. 1 : 23.) (Wirt: Mensch.)

Fig. 5. ♂.

Fig. 6. ♀.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

4. Ctenocephalus canis Dugès (= Pulex serraticeps Gervais pp). (Vergr. 1 : 23.) (Wirt: Hund.)

Fig. 7. ♂.

Fig. 8. ♀.

5. Echidnophaga gallinacea. (Vergr. 1 : 23.) (Wirt: Huhn.)

Fig. 9.

6. Ctenocephalus felis Boûché. (Vergr. 1 : 23.) (Wirt: Katze.)

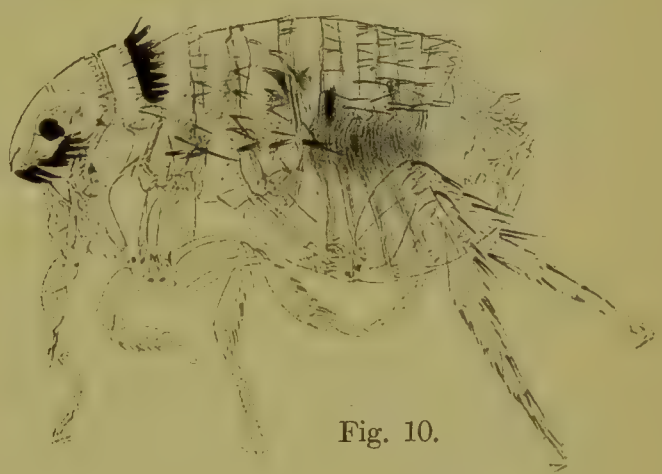


Fig. 10.

7. Ctenopsylla musculi. (Vergr. 1 : 23.) (Wirt: Maus.)

Fig. 11. ♂.

Fig. 12. ♀.

SCHOOL OF
LIBRARY

IV.

Die Staphylokokken.

Von

Prof. **Max Neisser**

in Frankfurt a. M.

Geschichtliches.

Die Geschichte der Entdeckung der Staphylokokken fällt zum großen Teil mit der Geschichte der Eiterung überhaupt zusammen (siehe z. B. Steinhaus und Kurt Müller). Es ist hier nicht beabsichtigt, dem vielverschlungenen Pfade dieser Entwickelung nachzugehen, von den Eitervibrionen Webers über die Coccobacteria septica Billroths zu dem Microsporum septicum von Klebs. Aber so viele klangvolle Namen auch mit diesem Gegenstand verknüpft sind, so waren es doch erst die berühmten Arbeiten von Robert Koch aus dem Jahre 1878 und 1880, welche auch hier neue Wege wiesen.

Bereits 1880 züchtete Pasteur in flüssigen Nährböden aus Eiter diesen Coccus, 1882 zeigte Ogston das konstante Vorkommen dieses Coccus, welchen er Staphylococcus (Traubencoccus) nannte. Becker gelang dann 1883 die erste Reinkultur mittels der Kochschen Methode. Aber erst die ausführlichen Untersuchungen von J. Rosenbach im Jahre 1884 sicherten dem Staphylococcus seine Bedeutung als Wundinfektions- und Osteomyelitiserreger. F. Krause, Passet & Garré lehrten weiterhin neue Arten und neue Eigenschaften kennen. Historisch interessant ist der Staphylococcus ferner noch dadurch, daß 1888 Richet & Héricourt an Staphylokokkenhunden die so wichtige Entdeckung der Immunitätsübertragung durch das Serum von Immuntieren (passive Immunität) machten. Für die Erkenntnis der Staphylokokkenpathogenese war weiterhin die Entdeckung des Leukozidins durch van de Velde (1894) von großer Bedeutung.

Als Prototyp für alle Staphylokokkenarten gilt der Staphylococcus pyogenes aureus, der in folgendem die Basis der Darstellung bilden soll.

Morphologie und Färbung.

Im hängenden Tropfen, in dem er übrigens eine starke Molekularbewegung zeigt, sowie in gewöhnlicher Weise gefärbt, erscheint der Staph. pyog. aur. im allgemeinen als kugelförmiges Gebilde. Bei schwachen Färbungen sieht man indessen diese Kugel-

sellschaftet sind. Manchmal ist es sogar aus dem Präparate schwierig zu erkennen, ob Streptokokken neben den Staphylokokken vorhanden sind. Den besten Aufschluß über die Staphylokokkennatur einer fraglichen Reinkultur ergibt der hängende Tropfen einer Bouillonkultur.

Allgemeine Wachstumsbedingungen.

Das Temperaturoptimum des Staphylococcus liegt bei 24—38°, aber es findet selbst bei 42 und 43° manchmal noch Wachstum statt (Rodet, Lübbert), und andererseits wächst der Staphylococcus manchmal noch bei 8 und 9° (Lübbert), nach Bordet sogar bei 6°. Auch wir haben einmal üppiges Wachstum von Staphylococcus auf einer abszeßhaltigen Kaninchenniere bei Eisschranktemperatur (etwa 9°) gesehen.

Die Konzentration des Nährbodens ist von geringem Belang, da er in Nährgelatinen mit 42—48 Proz. Rohrzucker und andererseits in Nährlösungen, welche weniger als 1 Proz. gelöste Stoffe enthielten, gezüchtet werden konnte (Lübbert). Indessen wird eine derartige Konzentration der Nährstoffe, daß 60 Proz. Trockensubstanz vorhanden sind, schlecht vertragen (Wolf).

Der freie Sauerstoff ist für das Wachstum des Staphylococcus nicht erforderlich, da er auch in Wasserstoffatmosphäre und in allen Teilen der hohen Zuckeragarschichten wächst. In Kohlensäure-, Stickoxydul und Leuchtgasatmosphäre (C. Fränkel) findet kein Wachstum statt.

Bezüglich der Nährstoffe ist der Staphylococcus nicht so anspruchslos wie manche anderen Bakterien. Er gedeiht zwar nach Raoul Deslongchamps in alkalischem Dekokten von Malz oder Heu, aber in eiweißfreien Nährböden wächst er nur kümmerlich und erst nach längerer Anpassung, wie R. Deslongchamps für die Uschinskysche Nährlösung und C. Fränkel für seine eiweiß- und schwefelfreie Nährlösung angegeben.

Seinen Stickstoffbedarf vermag der Staphylococcus nach den Lübbertschen Versuchen weder aus Ammon- noch aus Cyansalzen, noch aus Nitraten oder dem Asparagin zu decken. Auch Harnstoff wird von ihm nicht zerlegt. Als einfachste Stickstoffquelle fand Lübbert das Kreatin und als einfachsten Nährboden folgende Zusammensetzung:

$MgSO_4$	0,1 Proz.
K_3PO_4	0,1 „
NaCl	0,1 „
Kreatin	0,3 „

Der Peptongehalt ist indifferent, da einerseits in peptonfreien Nährböden (Cacace), andererseits in Peptonwasser mit einem Gehalt von 20 Proz. Pepton (R. Deslongchamps) gutes Wachstum stattfand. An Aschenbestandteilen ist wenig erforderlich, vorteilhafter scheinen die Natronsalze als die Kalisalze zu sein (Lübbert). Der Kochsalzgehalt des Nährbodens kann in weiten Grenzen schwanken, da Matzuschita gleichmäßiges Wachstum bei sehr verschiedenem Kochsalzgehalt (bis zu 10 Proz.) fand.

Die Reaktion des Nährbodens kann in weiten Grenzen schwanken, eine schwach alkalische ist die günstigste. Aber selbst in schawch saurem Urin findet noch Wachstum statt (Lübbert). Als Optimum fand Deelemann auf Grund von Zählungen einen Zusatz

von 0,78 ccm Normalsodalösung, bzw. 0,68 ccm Normalnatronlauge zu 100 ccm einer auf den Lackmusneutralpunkt eingestellten Gelatine. v. Lingelsheim gibt als Optimum die Menge von 5—15 ccm Normallauge pro Liter an. Bei 50 ccm findet noch üppiges Wachstum, bei 250 bis 350 kein Wachstum mehr statt. Nach Lübbert kann der Sodagehalt des Nährbodens bis auf 1,6 Proz. steigen und erst bei einem Sodagehalt von 1,78 Proz. sistiert das Wachstum. Empfindlicher ist der Staphylococcus gegen Säure, da er schon bei einem Gehalte von 30 ccm Normalsäure pro Liter nicht mehr gedeiht (v. Lingelsheim). Bei Phosphorsäure kann der Gehalt bis auf 0,15 Proz. steigen. Bei einem Gehalt von 0,1 Proz. Salpetersäure oder 0,11 Proz. Essigsäure oder 0,23 Proz. Milchsäure tritt Wachstumhemmung auf (Lübbert). Nach Menge-Krönig wachsen aber Staphylokokken, wenn auch kümmerlich, in einer 0,4-proz. Bouillonmilchsäurelösung, erst bei 0,5 Proz. tritt Entwickelungshemmung ein.

Wachstum auf verschiedenen Nährböden.

In Bouillon findet reichliches Wachstum statt. Nach Zählungen von Winterberg sind in 1 ccm einer eintägigen Bouillonkultur 0,5 bis 85 Millionen lebender Keime. Bei unseren zahlreichen Zählversuchen enthielt eine Oese einer 20-stündigen Bouillonkultur mit auffallender Regelmäßigkeit 1—3 Millionen lebende Staphylokokken, eine Oese 20-stündiger Agarkultur etwa 1000 Millionen lebender Staphylokokken. Die Bouillon wird vollständig getrübt, manchmal bildet sich ein dünnes Häutchen auf der Oberfläche, stets nach längerem Wachstum ein reichlicher schleimiger Bodensatz. Die Bouillonkulturen haben einen starken kleisterartigen Geruch. Durch längeres Zentrifugieren (bei 3500 Umdrehungen pro Minute) findet keine vollständige Klärung statt. Will man ältere Bouillonkulturen durch Kerzen filtrieren, so ist vorherige Entfernung des Bodensatzes durch Zentrifugieren oder Papierfiltration ratsam. In Bouillon, welcher Kaninchenblut zugesetzt ist, findet durch das Wachstum der Staphylokokken Hämolyse statt. In 2-proz. Traubenzuckerbouillon findet nach Kayser besseres Wachstum statt, aber die Virulenz dieser Kokken ist geringer und ebenso auch ihre Hämolysinproduktion.

Auch in Peptonwasser findet gutes Wachstum statt. In Milch tritt bei den meisten Stämmen (etwa 75 Prozent) nach 1—8 Tagen Gerinnung unter Säurebildung ein.

In Serum und Ascites findet gutes Wachstum statt, nur wächst der Staphyloocccus darin gelegentlich agglutiniert. Gutes Wachstum fanden Menge & Krönig auch im menschlichen Fruchtwasser, auch in Galle und Speichel findet Wachstum statt (R. Deslongchamps). In alkalischem Urin wächst der Staphylococcus leidlich, in leicht saurem schlecht.

In Lackmusmolke wächst der Staphylococcus fast stets unter Produktion von Säure (siehe z. B. Altmann & Blühdorn); worauf die ältere Angabe von Petruschky, derzufolge Alkalbildung beobachtet wurde, zurückzuführen ist, bedarf noch der Aufklärung. Auch wir sahen gelegentlich Alkalibildung, die uns mehr von der Art der Impfung, als von dem Stamme abzuhängen schien.

Im Gelatinestich findet Wachstum im Verlaufe des ganzen Stiches statt. Nach wenigen Tagen beginnt die von oben nach unten zu fortschreitende sackförmige Verflüssigung.

Auf der Gelatineplatte entstehen zuerst — manchmal erst im Verlaufe des 2. Tages — kleine gelbe Punkte im Zentrum einer Verflüssigungszone. Im ausgebildeten Zustande — also je nach Wachstumsbedingungen und Wachstumsenergie nach 24—60 Stunden — sieht man in der Gelatineplatte kreisrunde, flache Dellen mit scharfem, manchmal erhaben erscheinendem Rande mit völlig klarem Inhalt, in deren Mitte die stecknadelkopfgroße gelbe Kolonie liegt.

Auf dem schrägen Agar entsteht innerhalb 24 Stunden ein saftiger, schmieriger gelber Belag, dessen Randpartie häufig weißlichere Töne zeigt.

Nicht selten wächst der Staphylococcus, zumal wenn er frisch aus Eiter oder Blut oder Tonsillenabstrich auf der Agaroberfläche herausgezüchtet wird, innerhalb des ersten Tages in Form kleiner grauer Kolonien, ähnlich manchen Streptokokken; erst am 2. Tage zeigt er dann reichlicheres Wachstum und Pigment. Wenn auf solchen Platten nebenher Streptokokken vorhanden sind, so führt das gelegentlich zu Irrtümern und unreinen Kulturen.

Auf Glyzerinagar ist das Wachstum nicht besser als auf gewöhnlichem Agar. Auch der Zusatz von Traubenzucker zum Agar bietet keine Vorteile. Vergärung des Traubenzuckers in hoher Schicht findet nicht statt.

Auf erstarrtem Löfflerschen Rinderblutserum wächst der Staphylococcus gut und nimmt allmählich einen intensiven Farbenton an. Viele Stämme erweichen das Serum, wenn auch sehr allmählich und in geringem Maße.

Auf reinem erstarrtem Serum findet gutes Wachstum und allmähliche Farbstoffbildung statt. Nach Marté entsteht bei Wachstum auf Glyzerinserumagar Trübung und Koagulation des Serums durch Säurebildung aus dem Glyzerin.

Besonders gute Nährböden sollen die festen Milchnährböden nach M. Raskin sein.

Auf den Steffenschen Sputumnährböden soll gutes Wachstum stattfinden, während andererseits schlechtes Wachstum auf nativem sterilem Bronchialschleim konstatiert wurde. Auf Speicheldrüsennährböden fand Mayer recht gutes, auf Mucinnährböden schlechtes Wachstum. Auf Pankreasnährböden (Kotlar) findet schlechtes Wachstum statt.

Auf der Kartoffel findet gutes Wachstum und besonders gute Farbstoffproduktion statt, ebenso auf Reisnährböden.

Züchtungen auf Nährböden mit verschiedenen Zuckerarten, Alkoholen, Glykosiden, Neutralrot hat Dudgeon ausgeführt, ohne zur Differentialdiagnose verwertbare Resultate zu erhalten. Es zeigten sich auch auf diesem Wege enge Beziehungen aller Staphylokokkenarten (siehe später Komplementbindung).

Erwähnt sei schließlich noch das auffallend schlechte Wachstum auf Endoagar.

Antagonismus und Symbiose.

Garré fand in dem gewöhnlichen Bac. fluorescens putidus einen Antagonisten des Staphylococcus, welche Angabe von Leweck bestätigt wurde. Auch ein Darmbakterium wirkte schädlich auf den Staphylococcus. Ueber die antagonistische Wirkung des Bac. fluorescens liquefaciens sind die Meinungen verschieden, indem Leweck durch

sein Wachstum keine Wachstumshemmung des Staphylococcus eintreten sah, während Lydia Olitzki sie sehr ausgesprochen fand. Möglicherweise handelte es sich um artverschiedene Fluorescensstämme. Ueber die Ursache dieser merkwürdigen Erscheinung ist noch nicht viel Sicheres bekannt, man wird in erster Linie an Reaktionsveränderungen des Nährbodens denken müssen. In dieses Gebiet fällt auch der von Döderlein beschriebene Antagonismus der „Scheidenbacillen" und der Staphylokokken.

Auch über Wachstumsbegünstigung einiger Bakterien durch das Staphylokokkenwachstum liegen Angaben vor. So bestätigt Meunier die Angaben Grassbergers, wonach zumal Influenzabacillen in Gemeinschaft mit dem Staphylococcus besser wachsen sollen, auch filtrierte Staphylokokkenkulturen sollen ebenso, wenn auch schwächer, wirken. Dasselbe bestätigte A. Cantani jun. In einigen Versuchen haben wir uns davon nicht überzeugen können.*)

Auch im Tierkörper scheint eine gewisse Symbiose des Staphylococcus vorzukommen. Ich habe wenigstens in großen, manchmal weit auseinander liegenden Versuchsreihen das Auftreten von Stallseuchen (zumal Kaninchenbrustseuche) bei Kaninchen, die mit Staphylokokken geimpft waren, beobachtet, während die anderen Kaninchen verschont blieben. Ueber eine ähnliche Erfahrung berichtet Schepilewski. (Kutscher und Konrich fanden, daß mit Staphylokokken immunisierte Tiere für die Brustseuche besonders empfänglich waren.)

Abtötung.

1. Auf physikalischem Wege.

Ueber die Abtötung durch Wärme liegen merkwürdig verschiedene Angaben vor. So berichtet Ficker z. B., daß er im allgemeinen bei 2—3-stündiger Einwirkung von 52—53° Abtötung erzielte, und nur einmal auch nach 4-stündiger Einwirkung dieser Temperatur noch Wachstum erhielt. Nach Sternberg genügen bei 62° 10 Minuten, bei 80° $1^1/_2$ Minuten. Wir fanden, daß für 5 Stämme eine $^1/_2$-stündige Erwärmung auf 60°, für einen 6. Stamm eine $^3/_4$-stündige Einwirkung dieser Temperatur zur Abtötung genügte. Bei 70° genügte die Einwirkungsdauer von 5 Minuten. (Eine 24-stündige Agarkultur wurde in 3 ccm Bouillon aufgeschwemmt und exponiert, Abimpfung mehrerer Tropfen in frische Bouillon.)

v. Lingelsheim erhielt bei ganz ähnlicher Versuchsanordnung wesentlich andere Resultate. Seinen 3 Stämmen gegenüber genügte die einstündige Einwirkung von 60° niemals zur Abtötung. Ein Stamm wurde erst durch 10 Minuten lange Erwärmung auf 80°, der 2. durch einstündige Erwärmung auf 70°, der 3. durch eine $^1/_2$-stündige Einwirkung dieser Temperatur abgetötet.

Aus allen diesen widersprechenden Resultaten, deren sich aus der Literatur noch manche andere anführen ließen, folgt, daß der Staphylococcus gelegentlich recht wärmeresistent ist. Lübbert hat zuerst die sehr verschiedene Wärmeresistenz des Staphylococcus studiert und gefunden, daß die Art der angewendeten Objekte von großer Be-

*) Ghon & Preyss, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 90, konnten die Angaben von Cantani ebenfalls nicht bestätigen, fanden aber ebenfalls eine merkwürdige Wachstumsbegünstigung des Influenzabacillus durch lebende und tote Staphylokokken.

deutung ist. So erlagen im Wasser aufgeschwemmte Kokken schon der $^1/_2$-stündigen Einwirkung von 50°, während an Seidenfäden angetrocknete Kulturen noch einstündige Erwärmung auf 60° vertrugen. Von Bedeutung für die Abtötung ist — außer der besonderen Resistenz des Stammes — einmal die Konzentration, ferner das Milieu (ob in Wasser, Gelatine, Eiter eingehüllt) und schließlich der Umstand, ob es sich um „nasse" oder „trockene" Kokken handelt.

Auch mag das Alter der Kokken — analog den Coliversuchen von Schultz & Ritz (Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, 1910) — von Bedeutung sein.

Eine halbstündige Einwirkung von 70—80° scheint den Staphylococcus unter allen Bedingungen abzutöten.

Gegen niedrige Temperaturen sind die Staphylokokken unempfindlich. Es ist bisher keine niedrige Temperatur bekannt, durch deren Einwirkung der Staphylococcus in kürzerer Zeit mit Sicherheit abegtötet werden könnte. Auch mehrfaches Einfrieren bei — 30° und Auftauen blieb in unseren Versuchen ohne Erfolg.

Paul & Prall haben Staphylokokken bei der Temperatur der flüssigen Luft an Granaten angetrocknet und vom zweiten Tage an durch viele Wochen hindurch keine Keimabnahme gesehen; auch fand keine Aenderung in der Resistenz gegenüber chemischen Desinfektionsmitteln statt.

Ein Einfluß des galvanischen Stromes ist nach Prochownik & Späth nur unter bestimmten Versuchsbedingungen dann nachweisbar, wenn an der Anode durch Elektrolyse Chlor zur Wirkung gelangt. Nach den Versuchen von Thiele & Wolf, die sich allerdings nicht gerade auf den Staphylococcus beziehen, darf man auch von dem Gleich- und Wechselstrom keine nennenswerte Beeinflussung des Staphylococcus erwarten.

Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen liegen verschiedene Angaben vor, indem Rieder ihnen einen Einfluß zuschrieb, während Beck & Schultz, sowie Wittlin ihnen jeden Einfluß — auch auf die Pigmentbildung — absprechen. Radiumbehandlung war in den Versuchen von Iredell & Minett (Lanzett 1909, Vol. 1) innerhalb 60 Minuten ohne Einfluß.

Der wachstumhemmende Einfluß des direkten Sonnenlichtes ist von vielen Autoren angegeben worden, aber nach Raspe vermag auch direktes Sonnenlicht den Staphylococcus nicht abzutöten. Andere Autoren haben freilich bei 3—5-stündiger Einwirkung des Sonnenlichtes Abtötung gefunden.

Gegen Eintrocknung ist der Staphylococcus besonders resistent. In Kulturen hält er sich, ohne daß man ihn zu übertragen braucht, wochen- und monatelang. Aber auch an Seidenfäden oder an Leinwandläppchen angetrocknet kann man ihn längere Zeit konservieren. So brauchte R. Deslongchamps 110 Tage, um den Staphylococcus auf Papier nur durch Trocknung zu töten (bei Zimmertemperatur, 90 Tage bei Brutschranktemperatur). In den Versuchen von Kirstein blieben Staphylokokken, die an Seidenfäden und Leinwandläppchen angetrocknet waren, $3^1/_2$—5—6 Monate und länger lebensfähig auch bei Trocknung über Chlorcalcium. Nach Hegler blieben die Staphylokokken in Eiter, der auf Mullstücke ausgebreitet war, 56—100 Tage lebensfähig. Nach M. Neisser ist der Staphylococcus im Staub von einem derartigen Trockenheitsgrade, wie er dem schwebenden

Zimmerstaube entspricht, lebensfähig und damit übertragbar. Natürlich ist der Staphylococcus auch in Form feinster Tröpfchen (Flügge) verspritzbar und hält sich in solchen feinsten Tröpfchen 8—10 Tage (Kirstein) lebendig; in Form feinster Stäubchen verstäubt, stirbt er erst nach 28 Tagen ab (Kirstein).

In experimentell beerdigten Tierleichen blieb der Staphylococcus nach den Veruchen von E. Klein noch nach 4 Wochen, nicht aber nach 6 und 8 Wochen nachweisbar.

2. Abtötung durch chemische Mittel.

In destilliertem Wasser scheint der Staphylococcus verhältnismäßig lange, nämlich 20—25 Tage (Braehm, Meade Bolton) lebend zu bleiben und auch im gewöhnlichen Wasser ist er ziemlich lange haltbar, ehe er von Saprophyten überwuchert wird (siehe Gotschlich im ersten Band dieses Werkes).

Den gewöhnlichen Desinfizientien gegenüber verhält sich der Staphylococcus im allgemeinen, vielleicht seiner Hülle wegen, ziemlich resistent. Nachdem man aber immer mehr eingesehen hat, daß die verschiedenen Stoffe den verschiedenen Bakterien gegenüber in ungleicher Weise wirken, ist es vielleicht angezeigt, einzelne der sehr vielen Data herauszugreifen, um die Wirksamkeit einiger Desinficientia speziell gegenüber dem Staphylococcus zu zeigen. Auf Vollständigkeit kann diese Zusammenstellung natürlich bei der sehr großen Zahl der gerade mit dem Staphylococcus angestellten Desinfektionsversuche keinen Anspruch machen. Es lassen sich ferner absolute Zahlen bei dem Staphylococcus nur mit großer Reserve wiedergeben, weil es gerade beim Staphylococcus besonders auf die Herstellung der Objekte ankommt, da auch hier die Konzentration der Staphylokokken, das Alter der verwendeten Kultur, das Milieu (ob eiweißhaltig, ob alkalisch usw.) und besonders der Trockenheitsgrad — ganz abgesehen von der speziellen Resistenz des Stammes — von Wichtigkeit sind. Was speziell den Trockenheitsgrad betrifft, so scheint, daß an Fäden angetrocknete Staphylokokken in mancher Beziehung eine besonders starke Resistenz haben. Zu alledem machen die verschiedenen Einwirkungstemperaturen eine Vergleichung häufig unmöglich, so wurden z. B. die zahlreichen Lübbertschen Versuche alle bei Zimmertemperatur angestellt. Alle diese Punkte sind bei der Beurteilung der folgenden Resultate zu berücksichtigen.

Durch Salzsäure wird der Staphylococcus nach Kabrhel bei einem Gehalte von 0,19 Proz. in 50 Minuten abgetötet, aber nicht bei Gegenwart von Eiweißkörpern.

Ueber die abtötende Wirkung einiger organischen Säuren gibt die Zusammenstellung der Abbotschen Resultate durch Nuttal Aufschluß. Danach erscheint die Oxalsäure als die wirksamste. Nach Menge-Krönig ist verhältnismäßig gut wirksam die Milchsäure, welche 2-proz. innerhalb 3 Stunden, 1-proz. innerhalb 6 Stunden abtötete, und bei 0,5 Proz. entwickelungshemmend wirkte. Ueber die Entwickelungshemmung durch verschiedene Säure berichtete Fermi.

Hailer gibt folgende Reihenfolge an: Schwefelsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Zitronensäure und Essigsäure.

Die entwickelungshemmende Wirkung der Edelmetalle, schon von v. Behring konstatiert, wurde von Beyer ebenfalls gefunden. Thiele

& Wolf gaben dann eine Erklärung für dieses Verhalten, das sie mit elektrolytischen Vorgängen und dadurch bedingter Lösung der Metalle in Verbindung brachten.

Von Metallsalzen interessiert zumal das Sublimat, das noch in sehr starken Verdünnungen (1:10000) entwickelungshemmend wirkt. Anders steht es mit der abtötenden Kraft des Sublimats. Entgegen manchen Angaben, daß eine 0,1-proz. Lösung in verhältnismäßig schneller Zeit wirke, stehen z. B. die Angabe von Hanel, der für an Granaten angetrocknete Staphylokokken eine 10 Minuten lange Einwirkung von 1-promill. Sublimat benötigte, und die Angabe von Ottaviano, der zufolge eine 1-promill. Lösung erst in 3—5 Stunden, und wenn es sich um Eiter handelt, in 13—16 Stunden abtötete. Selbst eine 2-promill. Lösung bedurfte 2—3-stündiger Einwirkung. Erwärmung besserte das Resultat merklich.

Ich hatte schon in der ersten Auflage auf Grund eigener Erfahrungen auf die schlechten Wirkungen des Sublimats gegenüber Staphylokokken hingewiesen. Das ist inzwischen allgemein anerkannt worden. Ich zitiere hier die aus dem Institut hervorgegangene Arbeit von E. Krügfr, der zufolge Sublimat in physiologischer Kochsalzlösung innerhalb 10 Minuten die Staphylokokken erst in folgenden Konzentrationen abtötet:

bei 15° in 1-proz. Lösung,
bei 20° in $^1/_2$-proz. Lösung,
bei 25° in $^1/_4$-proz. Lösung.

Aber es ist da auch ein Stamm aufgeführt, der bei 21° in 10 Minuten selbst bei Verwendung einer 1-proz. Lösung nicht abgetötet wurde. Auch der Zusatz von Alkohol bis zu 40 Proz. bessert die Wirkung des Sublimats nicht.

Uebrigens wirkten die Präparate „Hydrarg. oxycyanat. cryst." und „Hydrarg. oxycyanat. nach Holdermann" noch schlechter.

Aehnlich schlechte Resultate mit Sublimat erhielt Ottolenghi (Des. 1911, Bd. IV).

Ganz andere Resultate ergaben sich, wenn an Granaten angetrocknete Staphylokokken benutzt wurden, und wenn in kochsalzfreier Lösung gearbeitet wurde. Dann war nach Paul & Prall selbst eine 0,05-proz. Lösung noch innerhalb 5 Minuten wirksam. Kochsalzzusatz setzt die Wirkung sehr herab, wodurch wohl die Unterschiede in den verschiedenen Versuchen bis zu einem gewissen Grade erklärt werden.

Interessant ist ferner die relativ gute Wirkung der Rhodanate, über die A. Möller berichtet hat*), und ebenfalls bemerkenswert die starke entwicklungshemmende Kraft einiger seltener Erden, wie er (Ceronitrat hemmt 1:1000), Didym und Lanthan, welche Drossbach näher studiert hat.

Erwähnt werde fernerhin der Ozon, der in trockenem Zustande nach Ransome & Foulerton ohne merkliche Wirkung ist, aber in Wasser suspendierte Staphylokokken schnell abtötet (siehe z. B. M. Neisser, Arb. a. d. Kgl. Inst. f. experim. Therapie, 1908, Heft 1, Fischer, Jena), und das Wasserstoffsuperoxyd, das in $^1/_2$-proz. Lösung eine Stunde, in 1-proz. Lösung $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde, und in 2-proz.

*) Nach Versuchen von Dr. Löb wachsen die Sarcinen sehr gut in einer 0,2-proz. Rhodan-Ammonlösung und bilden darin sehr reichlich Ferment.

Lösung $^1/_4$ Stunde Einwirkungsdauer bedurfte, um nach Traugott die an Fäden schwach angetrockneten Staphylokokken abzutöten. Nach O. Müller tötete das 3-proz. Wasserstoffsuperoxyd aufgeschwemmte oder an Seidenfäden angetrocknete Staphylokokken in 2 Minuten ab. Beck hat Untersuchungen über die desinfizierende Wirkung der Peroxole (Wasserstoffsuperoxyd plus Alkohol plus Menthol oder Thymol oder dgl.) veröffentlicht und bei diesen Desinfizientien besonders gute Wirkung auch gegenüber dem Staphylococcus gefunden.

Aus der Fettreihe sei zunächst das Chloroform erwähnt, das nach Lossen in Form von feuchten Chloroformdämpfen die angetrockneten Staphylokokken in 20 Minuten abtötete. Daß das Jodoform keine staphylozide Kraft besitzt, ist seit v. Behrings Arbeiten sichergestellt (s. z. B. Heyn & Rovsing).

Der Alkohol ist als ein recht gutes Desinfektionsmittel für den Staphylococcus zu bezeichnen. Aus den Arbeiten von Epstein, Minervini, Bertarelli und zumal nach Salzwedel & Elsner ist der absolute Alkohol völlig unwirksam, so daß trockene Fäden noch nach achttägigem Aufenthalte in absolutem Alkohol keimfähig bleiben, aber der 50-proz. Alkohol tötet an Seidenfäden angetrocknete Staphylokokken in 10 Minuten (Epstein) und Salzwedel & Elsner halten den 55-proz. Alkohol (Gewichtsprozente) für fast so wirksam, wie 3-proz. Karbolsäure und besser als 1-proz. Lysol und 1-proz. Liquor Cresol. sapon. und 4-proz. Lysoform. Geringe Alkalisierung und Erwärmung des Alkohols soll vorteilhaft sein. Entwickelungshemmend wirkt der Alkohol schon bei 7 Volumprozent*). Wie wichtig auch beim Alkohol die Versuchsanordnung ist, geht aus der Angabe von Bertarelli hervor, der bei 50-proz. Alkohol mehr als 12 Stunden zur Abtötung für nötig fand.

Der Spir. sapon. offic. wirkt nach Hanel wesentlich besser auf angetrocknete Staphylokokken als Sublimat.

Außer dem Sublimat und dem Alkohol ist die Karbolsäure ein oft angewendetes Desinfekitonsmittel für Staphylokokken: sie tötet in 1-proz. Lösung frisch angetrocknete Staphylokokken in etwa 35 Minuten, ältere Proben in 10—15 Minuten ab. In Suspension wirkt 1-proz. Karbolsäure in 10 Minuten bei 15° und darüber (E. Krüger). Die 3-proz. Karbolsäure tötete in den Versuchen von Traugott in 2—$2^1/_2$ Minuten**).

Nach den ausführlichen Versuchen von Paul & Prall, die mit der Granatenmethode arbeiteten, wirkt 1,18-proz. Karbolwasser nicht in 5 Minuten, wohl aber, wenn gleichzeitig eine $^1/_3$-proz. Kochsalzlösung angewendet wird.

Stärker wirken die Kresole, unter ihnen das m-Kresol am stärksten, das o-Kresol am schwächsten (siehe auch Kraus). Die Wirkung der Kresole erfährt nach Hailer durch Zusatz von Säuren eine erhebliche Verstärkung in dieser Reihenfolge: Oxalsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Weinsäure, Zitronensäure.

---

*) Nach einer Angabe von Wirgin (Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902) bedingen bei 37° schon 6 Proz. Alkohol Wachstumshemmung, bei 25° 8 Proz.

**) Als gutes und praktisches Desinfektionsmittel gegenüber Staphylokokken hat Elsner (Deutsche med. Wochenschr., 1902, S. 513) das Karbollysoform in 5-proz. Lösung empfohlen, ebenso eine Mischung von Trikresol und Lysoform.

Saito fand Lysol etwas wirksamer als Kresolseifenlösung, ferner gut Hygienol (Kresol + schweflige Säure) und Chinosol, schlechter Lysoform.

Der Formaldehyd in wäßriger Lösung ist ein stark entwickelungshemmendes Mittel; in einer Verdünnung 1:5000 läßt er keine Entwickelung des Staphylococcus zu (O. Hess, E. Krüger). Seine abtötende Kraft ist dagegen auffallend gering (F. Blum), so daß eine 1-proz. Lösung erst in 55 Minuten, eine 1-promill. Lösung erst in 24 Stunden abtötet; und selbst eine 5-proz. Lösung braucht 30—35, eine 10-proz. 10 Minuten Einwirkungsdauer. Nach Kraus ist eine 3-proz. Formaldehydlösung einem 1-proz. Karbolwasser gleichzusetzen. Auch Formalinkompositionen, wie Saligenin und Eugenoform, Septoform wirken nicht besser.

Auf die starke desinfektorische Kraft mancher Anilinfarben machte zuerst Rob. Koch, dann v. Behring & Boer aufmerksam; 1888 hatten dann Beck die starke entwickelungshemmende Wirkung des Methylvioletts auf Staphylokokken erwiesen und 1890 Penzold sowie Stilling Untersuchungen darüber mitgeteilt. Nach Stilling tötet Methylviolett 1:10000 zwischen 5 und 15 Minuten, 1:25000 in 15 Minuten, 1:50000 die Staphylokokken in einer Stunde ab. Neuerdings wurde von v. Drigalski & Conradi gelegentlich ihrer Typhusnährböden wieder auf die desinfektorische Kraft des Kristallvioletts (welches ein reines Methylviolett ist) hingewiesen. Im Anschluß daran von Dr. Nöggerath angestellte Versuche ergaben die Tatsache, daß acht Staphylokokkenstämme durch Kristallviolett 1:100000 sicher in ihrer Entwickelung gehemmt wurden, während 1:1000000 noch bei einigen dieser Stämme die Entwickelung hemmte. Der Leukobase dieses Farbstoffes kommt eine etwa 100mal geringere Wirksamkeit zu.

Methylenblau und Safranin in 2-promill. Lösung wurden von Eraud & Hugounenq unwirksam befunden.

Ferner sei noch die Nukleinsäure erwähnt, welche in 1-promill. Lösung nach H. Kossel abtötet. Von Interesse ist schließlich noch das Glykogen, das in 2-proz. Lösung entwickelungshemmend wirkt und in 10-proz. Lösung innerhalb 6 Stunden abtötet.

Die menschliche Galle besitzt übrigens gar keine staphylozide Kraft, da sich der Staphylococcus in den Versuchen von E. Fränkel & F. Krause etwa 20—40 Tage darin lebendig erhielt.

Pyocyanase soll nach Harrison den Staphylococcus auflösen, was um so bemerkenswerter wäre, als eine Auflösung des Staphylococcus auf besondere Schwierigkeiten stößt und z. B. nach dem Lustigschen Verfahren nicht gelingt. Antiformin löst den Staphylococcus leicht auf.

Die Desinfektion künstlich mit Staphylokokken infizierter Wunden ist von mehreren Autoren versucht worden, aber gewöhnlich mit negativem Erfolge (s. z. B. Fabris).

Vorkommen.

Auf der menschlichen Haut sind Staphylokokken fast regelmäßig zu finden, zumal wenn man abgeschabte Partikel untersucht; es prävalieren die weißen Arten, aber auch gelbe Arten sind nicht selten. Sicherlich handelt es sich hierbei sehr oft nicht um die

typischen pyogenen Staphylokokken; so findet man vielfach Arten, die sich schon durch das Fehlen der Gelatineverflüssigung von den typischen pyogenen Arten unterscheiden. Nach Cedercreutz scheint der obligate Hautcoccus durch Mangel von Gelatineverflüssigung, fehlende Milchgerinnung, strenge Aerobiose (!) und Vorliebe für sauere Nährböden von dem typischen Staphylococcus sehr verschieden zu sein.

Auch durch die Lysinuntersuchung (siehe später), allerdings nur die mit einwandfreier Methodik ausgeführte, läßt sich zeigen, daß die typischen pyogenen Staphylokokken auf der Haut bei weitem nicht so oft vorkommen, wie früher angenommen wurde.

Ueber Befunde von anhämolytischen und hämolytischen Staphylokokken auf der Haut, in Luft, an Kleidern etc. siehe später im Kapitel „Lösliche Gifte".

Entsprechend seinem Vorkommen auf der Haut ist der Staphylococcus auch in Wunden zu finden (siehe z. U. Schenk & Lichtenstern); allerdings fanden Dudgeon & Sargent in per primam heilenden Wunden nur den Albus, bei einer Wundeiterung dagegen nur Aureus.

Häufig findet man Staphylokokken an Haaren.

Die Staphylokokken sind weiterhin häufige Bewohner der normalen Mundhöhle und finden sich deshalb auch im Speichel. Sie sind ferner häufig auf der normalen Conjunctiva (Römer) und auf der normalen Lidhaut und dem Ciliarrande. In der normalen Nase (O. Neumann) finden sich fast regelmäßig Albi, erheblich seltener Aurei. Auf der normalen Urethra des Mannes und des Weibes soll Albus und Aureus nicht selten sein (Menge-Krönig), im Scheidengrunde selten. Schenk & Austerlitz fanden die normale weibliche Urethra fast ausnahmslos frei von pathogenen Keimen*).

Auch im normalen Darminhalt (s. z. B. Lembke) ist er gefunden worden. In der normalen Galle hingegen ist er, wie die Angaben von E. Fränkel & F. Krause beweisen, nicht vorhanden.

Außerhalb des menschlichen Körpers findet er sich selten im Boden, häufig in Badewasser, sonst in Wässern nicht sehr oft. In der Luft ist er nicht selten, zumal in Operations- und Krankensälen (Binaghi), sowie besonders reichlich in der Luft von Ställen.

Im Fabrikstaub haben ihn Arens, im Schulstaube Cacace, im trockenen und feuchten Straßenstaube Matzuschita, im Staub der Eisenbahnwagen Haertl gefunden. Sicherlich ist auch bei diesen Staphylokokkenbefunden mancher gelbe Coccus fälschlich als der typische Aureus ausgesprochen worden. Denn es kommen gerade in der Luft jene Kokken und Sarcinen vor, die bei gewissen mikroskopischen und kulturellen Aehnlichkeiten doch auf Grund des Kulturverfahrens, der Lysinprüfung und gegebenenfalls mittels der Komplementbindung oder auch der Agglutination leicht vom typischen Aureus zu unterscheiden sind. Aber trotzdem muß man, zumal nach den Untersuchungen von Concornotti, annehmen, daß auch der typische pyogene Aureus und Albus in der Luft zu finden sind.

Von Nahrungsmitteln, in denen der Staphylococcus gefunden worden ist, sei außer der Milch ein „giftiger Knetkäse" erwähnt, nach dessen Verfütterung auch bei Kaninchen Durchfall auftrat

*) Ueber die Untersuchungen von Amersbach siehe später.

(Axel Holst). Poppe (Arb. K. Ges.-Amt, Bd. 34, 1910) fand Staphylokokken oft in rohen Hühnereiern.

Lebensäußerungen.

Der Staphylococcus nimmt Sauerstoff auf und scheidet Kohlensäure aus, in gewöhnlicher Bouillon (Stagnitta-Balisteri), zumal aber nach Zugabe von Schwefel (Rubner) produziert er Schwefelwasserstoff, den man durch Bleipapier direkt nachweisen kann (siehe auch z. B. Morris). Ferner produziert er nach Lübbert Ammoniak. Seine reduzierende Tätigkeit ist beträchtlich: er vermag Nitrate zu Nitriten zu reduzieren (Rubner). Diese reduzierende Wirksamkeit ist leicht an allerhand Farbstoffen zu zeigen, z. B. mit Methylenblau (F. Müller). Nach Versuchen von Nöggerath wird bei Anwendung der Methode von M. Neisser & Wechsberg auch das Bordeauxrot (ein saurer Farbstoff) vom Staphylococcus reduziert und farblos.

Leim verwandelt er durch sein peptisches Ferment in Pepton. Näheres darüber ist in dem Abschnitt Ferment zu finden.

Die Bouillon wird schon nach wenigen Tagen alkalischer, Lackmusmolke meistens sauer, Indol wird nicht gebildet. Die entgegenstehende Bemerkung von Metschnikoff muß auf einem Irrtum beruhen.

Zu Titrierungen der Bouillon eignet sich als Indikator am besten Rosolsäure, oder auch Phenolphthalein. Kaufmann brauchte so für 10 ccm 14-tägige Bouillonkultur 1,0 $n/_{10}$-Schwefelsäure, bzw. 1,8 $n/_{10}$-Schwefelsäure, während das sterile Kontrollröhrchen 0,4 $n/_{10}$-Schwefelsäure bedurfte. Laitinen übersättigte mit $n/_{10}$ Säure und titrierte mit $n/_{10}$-NAOH zurück und fand Zunahme der Alkalität von 10 (Kontrolle) auf 16 (4. Tag) bis 28 (24. Tag). Bei reichlichem Vorhandensein von Kohlehydraten (Milchzucker, Rohrzucker, Traubenzucker) entstehen Milchsäure, Buttersäure, sowie Spuren von Ameisensäure. Die Säurebildung bei reichlicher Anwesenheit von Kohlehydraten kann so stark sein, daß nach Smith bei Gehalt von 1 Proz. Milchzucker nach 12—14 Tagen durch die gebildete Säure das Absterben des Staphylococcus erfolgt. Invertierung des Rohrzuckers findet nicht statt. Aus Amylum, Glykogen und Agar werden saure Produkte erst nach Monaten und auch dann nur spurweise gebildet (Lübbert). Ueber die Produktion einer Mucinsubstanz durch den Staphylococcus berichteten Charrin & Desgraz (vergleiche dazu die morphologischen Befunde von Nakanishi). Ueber die (sonst nicht beobachtete) Umwandlung des Zuckers in Alkohol, die nach sehr langer Züchtung in peptonhaltigen Nährböden aufgetreten sein soll, liegen Angaben von Hugounenq & Doyon vor; diese Umwandlung soll bei anaëroben Bedingungen um das 8-fache vermehrt gewesen sein.

Ueber das Fettzersetzungsvermögen des Staphylococcus wird Verschiedenes berichtet. Während nach der älteren Angabe von Lübbert Fett vom Staphylococcus nicht zersetzt wird, berichtet Eijkman über Fettverseifung, die er mit Hilfe seiner einfachen, aber feineren Methode (Modifikation der Beijerinck-Platte) beobachtet hat.

Erwähnt werde schließlich noch die Angabe von Crisafulli, welcher Zersetzung der Hippursäure durch den Staphylococcus fand. Auch nach Leo sollen Staphylokokken Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll zerlegen.

Farbstoffbildung.

Die Farbstoffbildung des Staphylococcus findet nach Beck & Schultz in jedem monochromatischen Lichte statt. Bei direkter Sonnenbelichtung unterbleibt die Farbstoffproduktion, die dauernde Dunkelheit schädigt nach Angabe derselben Autoren die Farbstoffentstehung, so daß das diffuse Tageslicht die günstigste Bedingung darstellt. Auch Gaillard fand Beeinträchtigung der Pigmentbildung durch das direkte Licht. Die Wahl des Nährbodens ist verhältnismäßig belanglos; die beste Farbstoffproduktion findet auf Kartoffeln oder Reismehlnährböden (Migula) statt.

Von ausschlaggebender Bedeutung ist aber das Vorhandensein von freiem Sauerstoff, da unter Sauerstoffabschluß kein Farbstoff gebildet wird, während andererseits in reiner Sauerstoffatmosphäre eine besonders reichliche Farbstoffproduktion stattfindet. Die günstigste Temperatur für die Pigmentbildung ist nach Wurtz 20—22°. Durch Zusatz von Antipyrin zum Nährboden (R. Deslongchamps) vermag man die Pigmentbildung zu unterdrücken.

Der Staphylococcus gehört zu den chromoparen Bakterien (Beijerinck), also zu denjenigen Stoffbildnern, welche das Pigment als nutzloses Exkret ausscheiden.

Es sammelt sich, dendritisch-kristallisch angeordnet, zwischen den Bakterienzellen an und diffundiert, weil in Wasser unlöslich, nicht in den Nährboden. Der Farbstoff gehört nach Zopf zu den Lipochromen, d. h. zu jenen fettähnlichen Farbstoffen, welche auf Papier Fettflecke machen, welche mit konzentrierter Schwefelsäure die Lipocyaninreaktion geben (der gelbe Farbstoff wird in blaue Kristalle verwandelt), welche die Acroleïnreaktion geben und welche verseifbar sind (siehe Migula, Flügge, Lafar). Der Farbstoff ist nach den Untersuchungen von Schneider leicht löslich in Alkohol, Aether, Schwefelkohlenstoff, Benzol, Chloroform, unlöslich in Wasser. Die goldgelbe Lösung wird durch Schwefelsäure, Salzsäure und Essigsäure nicht verändert, wohl aber durch Salpetersäure, mit welcher überschichtet die Lösung des Farbstoffes einen grünblauen Ring gibt. Bei der Spektraluntersuchung wurden bei F und zwischen F und G Adsorptionsstreifen gefunden, welche Angabe aber von Schneider nicht bestätigt werden konnte.

Der Farbstoff wird am besten extrahiert, indem man die getrocknete (und gepulverte, v. Lingelsheim) Kokkenmasse mit Eisessig in der Hitze behandelt und nachher mit Chloroform oder Aether ausschüttelt.

Die Fermente.

Die tryptische Eigenschaft des Staphylococcus wurde zuerst von Rosenbach festgestellt, weiterhin zumal von Claudio Fermi studiert, der auch zuerst durch seine Thymolgelatinemethode ein quantitatives Arbeiten ermöglichte.

Von der leimlösenden Eigenschaft des lebenden und wachsenden Staphylococcus überzeugt man sich leicht durch die Impfung auf Gelatine, während es schon schwieriger ist, die eiweißlösende Wirkung des Staphylococcus zu konstatieren. Auf erstarrtem Löfflerserum tritt allerdings bei einigen Stämmen allmählich eine ganz leichte Verdauung ein; leichter aber gelingt der Nachweis mit Hilfe der

modifizierten Beijerinckplatten, indem man Serum dem flüssigen Agar zusetzt, dann aufkocht und auf dieser Platte nach der Erstarrung den Staphylococcus ausstreicht (Dr. Loeb). Man sieht dann nach eintägigem Wachstum bereits eine deutliche helle Zone um den Impfstrich. Setzt man dem Agar statt Serumeiweiß Milch zu (Eijkman), so kann man leicht nachweisen, daß auch Milcheiweiß verdaut wird. Bei einigen verwandten Arten sieht man zunächst dem Impfstriche eine helle Zone und peripher davon eine dunklere Zone auftreten (Dr. Loeb).

Ueber Fibrinlösung durch den Staphylococcus liegen wenig sichere Angaben vor; Rietsch will mit gefällten Kulturen Fibrinolyse erzielt haben.

Durch die Einwirkung der lebenden Staphylokokken auf Leim oder Eiweiß in wässeriger Lösung entstehen Protogelatosen, Deuterogelatosen und Spuren von Gelatinepepton bzw. Protoalbumosen, Deuteroalbumosen und Spuren von Pepton (Cacace), außerdem Ammoniak. Eine weitergehende Zerlegung des Eiweißmoleküls als bis zum Pepton findet nach Lübbert nicht statt, während Emmerling bei Eiereiweißzersetzung auch Amine und fette Säuren entstehen sah.

Ueber die Bedingungen, unter denen das Ferment gebildet wird, ist nicht allzuviel bekannt. Nach Rosenbach scheint es auch anaërob vorzukommen, während die Versuche von Dr. Loeb das Gegenteil ergaben. Nach diesen Versuchen war auch eine dauernde Durchlüftung für die Bildung des Fermentes sehr vorteilhaft. Durch Zuckerzusatz zur Kultur läßt sich die Bildung des Fermentes beschränken und völlig hintanhalten, trotz ungestörtem Wachstum. Diese Wirkung des Zuckers ist nach Auerbach weder auf die Säurebildung, noch auf eine direkt antifermentative Wirkung des Zuckers zu beziehen, sondern vielmehr auf eine vollständige Aenderung des Staphylococcusstoffwechsels unter Zuckereinfluß, die ihren Ausdruck in der Nichtbildung des Fermentes bildet (vgl. hierzu die entsprechenden Angaben von Kayser über verminderte Virulenz und Hämolysinproduktion).

Für die Bildung und Wirkung dieser Fermente liegt das Optimum bei Brutschranktemperatur.

Von weiteren Fermenten der Staphylokokken sei noch das Vorkommen von etwas diastatischem Ferment bei Staphylococcus cereus flavus (Fermi), sowie ein fettverseifendes Ferment des Aureus erwähnt. Derselbe Autor konnte beim Aureus ein diastatisches Ferment nicht nachweisen. Ueber Labwirkung siehe später.

Erwähnt werde schließlich noch, daß nach der Kochschen Methode zertrümmerte Kokken auch in großen Mengen in den Versuchen v. Lingelsheim eine Gelatinasewirkung nicht erkennen ließen.

Die löslichen Stoffe der Staphylokokken.

Das Filtrat von Staphylokokken-Bouillonkultur übt eine Reihe interessanter Wirkungen aus, unter denen die Zerstörung der Leukocyten (Leukocidin) und die Auflösung und Verklumpung der roten Blutkörperchen (Hämolysin und Agglomerin) die wichtigsten sind. Das Leukocidin wurde von van de Velde 1894, das Hämolysin und Agglomerin von R. Kraus 1900 bzw. 1902 in Gemeinschaft mit Ludwig zuerst beschrieben.

van de Velde entdeckte 1894 im Exsudate von Kaninchen, welche intrapleural mit Staphylokokken geimpft waren, einen Stoff, der für Kaninchenleukocyten deletäre Eigenschaften besaß. Dieser Stoff, dessen Menge keinen direkten Maßstab für die Virulenz abgab, wurde durch Erhitzung auf 57° zerstört. Dieselbe Substanz fand sich auch in Staphylokokkenkulturen. Unter dem Einfluß dieses Leukocidins erleiden die Leukocyten eine Degeneration, welche sich als blasige Degeneration mit schließlichem Kernverlust dokumentiert. Bail hat die van de Veldeschen Versuche in vollem Umfange bestätigt, ebenso auch v. Lingelsheim, der verschiedene Leukocytenarten untersuchte und die vom Frosch völlig unempfindlich, die von Mäusen und Meerschweinchen sehr wenig, die eines jungen Hundes mäßig empfindlich und die von Kaninchen am empfindlichsten fand. (Inwieweit übrigens bei diesen Versuchen die etwaigen Antikörper des anhaftenden normalen Serums mit in Rechnung zu ziehen sind, ist nicht recht ersichtlich.) M. Neisser & Wechsberg gaben dann mit ihrer bioskopischen Methode einen einfachen Weg an, um ohne die schwierigere mikroskopische Beobachtung vergleichende Bestimmungen des Leukocidins zu machen. Die Reduktion von zugesetztem Methylenblau war dabei der Maßstab der Integrität der Leukocyten, das Aufhören dieser Reduktion das Zeichen für die Leukocytenschädigung. Auf diese Weise untersucht waren gelegentlich noch 0,0075 ccm der Staphylokokkenfiltrate stark leukocid. Das Leukocidin war etwa vom 4. Tage an nachweisbar, die Inaktivierungstemperatur lag bei 50° (20 Minuten lang), eine Reaktivierung gelang nicht. Ein Zusammenhang zwischen Hämolysin und Leukocidin war insofern vorhanden, als es bisher nicht gelungen ist, bei einem Stamme, der kein Hämolysin gebildet hatte, das Leukocidin nachzuweisen. Indessen geht die Leukocidinproduktion durchaus nicht Hand in Hand mit der Hämolysinproduktion und kann sogar fehlen, während die letztere vorhanden ist. Aus diesem Grunde und zumal auch deshalb, weil es nicht gelang, durch Leukocyten das Hämolysin zu absorbieren, kamen wir (N. & W.) zu dem Schluß, daß das Leukocidin und das Hämolysin zwei voneinander verschiedene Gifte seien.

Im allgemeinen findet sich das Leukocidin ebenso wie das gleich zu beschreibende Hämolysin nur bei den pathogenen Stämmen, wie auch J. Koch fand.

Das Lysin der Staphylokokken, zuerst von M. Neisser & Wechsberg genau untersucht, ist charakterisiert durch seine blutlösende Wirkung gegenüber den Kaninchenblutkörperchen, welche am stärksten beeinflußt werden, durch seine Inaktivierbarkeit bei etwa 56° und durch die Neutralisierung mit Hilfe eines spezifischen Antitoxins. Die gebräuchlichste Art der Herstellung ist die Darstellung in Bouillonkulturfiltraten. Die dazu erforderliche Bouillon wird am besten mit Normalnatronlauge plus Normalkalilauge (zu gleichen Teilen) neutralisiert und alkalisiert, so zwar, daß $^1/_3$ derjenigen Menge des Laugengemisches zugesetzt wird, welche zum Rotumschlag für Phenolphthalein nötig wäre — was an einer Probe der Bouillon vor der Neutralisierung durch Titration festgestellt wird. Uebrigens haben C. Fränkel & Baumann mit genügendem Erfolge auch die gewöhnliche Bouillon benutzt. Die optimale Zeit scheint bei 37° zwischen dem 9. und 13. Tage des Wachstums zu liegen, doch findet man auch schon gelegentlich am 3. und 4. Tage kleine Mengen und andererseits sind

Stämme von Kutscher & Konrich beschrieben, bei denen erst vom 17. bis 20. Tage deutliche Hämolyse auftrat. Wir haben von einer Verlängerung der Züchtung bisher keine Erfolge gesehen, sondern stets nach dem 13. Tage Abnahme der Hämolysinmenge gefunden. Fränkel & Baumann fanden bei anderer Methodik das Optimum zwischen dem 6. und 10. Tage. Wir filtrieren im allgemeinen durch Reichelkerzen, nachdem wir vorher durch Papier filtriert haben oder, was empfehlenswerter ist, zentrifugiert hatten. Die Kerzen absorbieren ziemliche Mengen des Giftes und zumal gebrauchte und wieder sterilisierte Kerzen sind manchmal unbrauchbar. Das fertige Filtrat wird mit Karbol versetzt (Karbolsäure 10, Glyzerin 20, Aq. dest. 70), davon 5:100 Filtrat. Auch Versetzen und Schütteln mit Toluol ist möglich, dann muß aber bei Gebrauch Filtration durch feuchtes Filter stattfinden, um das hämolysierende Toluol auszuschalten. Im Eisschrank aufbewahrt halten sich solche Staphylolysine wochenlang, schwächen sich natürlich allmählich ab. Der Versuch selbst wird in der bekannten Weise derart angesetzt, daß in eine Reihe Röhrchen fallende Mengen des Lysins kommen, etwa von 0,5 bis 0,005, daß dann mit physiologischer Kochsalzlösung das Volumen auf 1 ccm aufgefüllt wird und nun 1 ccm 5-proz. Kaninchenblut überall zugesetzt wird. Das Kaninchenblut soll gewaschen sein, denn es finden sich doch eine Reihe Kaninchen, deren Serum nicht unbeträchtliche Mengen von Antistaphylolysin enthält, welche durch das Waschen zu entfernen sind. Zweckmäßig setzt man gleich 1 oder 2 Röhrchen mit dem auf 56° erhitzten Staphylolysin mit an. Die Röhrchen werden 2 Stunden bei 37° und über Nacht im Eisschrank gehalten. Für die Beurteilung der eingetretenen Hämolyse bzw. der Wirkung des Hämolysins sind die Flüssigkeit und der Bodensatz zu beachten.

Agglomeration. R. Kraus & Ludwig haben darauf hingewiesen, daß die Filtrate der Staphylokokken in Mengen, welche eine Lyse nicht mehr hervorrufen, agglomerierend auf Kaninchenblutkörperchen wirken.

Diese wichtige Wirkung, die 1906 auch Weichardt beschrieben hat, ist nicht auf einen besonderen, vom Lysin verschiedenen Stoff zu beziehen, sondern als eine Funktion des Lysins anzusehen. Denn wir haben niemals Agglomeration gesehen, wo nicht auch bei größeren Mengen Lyse aufgetreten wäre und auch niemals Lyse, wo nicht auch Agglomeration zu beobachten gewesen wäre. Außerdem ist die Agglomeration ebenso und durch dieselben Hitzegrade zu vernichten wie die Lyse und schließlich wirkt das Antistaphylolysin ebensowohl antilytisch wie es die Agglomeration aufhebt.

Freilich ist die Zone der Agglomeration verschieden lang und manchmal nur in einem Röhrchen sichtbar. Es mag hier unentschieden bleiben, ob das mit dem Blutkörperchen oder mit Substanzen des Filtrates und der Reaktion zusammenhängt. Die Agglomeration äußert sich in einem Verkleben des gesamten Blutrestes, der wie eine feste Scheibe am Grunde des Bodens liegen kann und aufzuschütteln ist, ohne wesentlich zu zerfallen. Je stärker die Hämolyse ist, um so geringer ist die restierende und agglomerierte Blutkörperchenscheibe; nur bei stärkster Hämolyse bleibt gar nichts Korpuskuläres übrig, aber auch dann zeigt ein Präparat eines Zentrifugates, daß Stromata noch reichlich vorhanden sind. In den ersten Röhrchen, welche Bodensatz bei stark rot gefärbter Flüssigkeit zeigen, ist

ein kleiner agglomerierter Rest, der schon durch seine blasse Farbe sich als agglomerierte Stromata erweist, vorhanden. Es ist deshalb nicht ganz leicht, die Grenze der kompletten Lösung genau anzugeben. Es empfiehlt sich als Reihenfolge der Beurteilung komplett, ganz rot, starke Kuppe, Kuppe und Spur — und gleichzeitig, zumal in den letzten Röhrchen, Angabe der Agglomeration. Die Inaktivierungskontrolle darf weder Lyse noch Agglomeration zeigen, ebenso wie die stets anzusetzende Kontrolle der Blutkörperchen mit Kochsalzlösung.

Inaktivierung. P. Th. Müller hat angegeben, daß das Lysin nicht bei 56° bzw. 60°, wie von uns angegeben, auch nicht bei 70° und 80°, zu inaktivieren sei, und daß in verdünnter Lösung höhere Temperaturen angewendet werden müssen.

Er hält die Inaktivierung des Volllysins bei 56° für eine kombinierte Wirkung von Hitze und Substanzen der Vollbouillon; schaltet man die letzteren durch Verdünnung aus, so sind erheblich höhere Hitzegrade erforderlich. Wir haben uns davon nicht überzeugen können, wenngleich das Volllysin häufig etwas schwerer zu inaktivieren ist, als das verdünnte Lysin. Im Gegensatz zu den Angaben Müllers geben Landsteiner & v. Rauchenbichler Inaktivierung der Volllysins bei 65° an, die aber durch Erhitzung auf 100° wieder rückgängig gemacht werden soll. Sie halten die Inaktivierung für eine intermediäre Bindung an die Bouillonstoffe die durch höhere Temperatur wieder gespalten wird. Auch von dieser Reaktivierung haben wir uns nicht überzeugen können.

Spezialuntersuchungen. Feinere Untersuchungen über die hemmende Wirkung von Salzen auf die Staphylokokkenhämolyse haben Volk & Lipschütz angestellt. Ihre Versuche zeigen, daß am stärksten NaCl und $BaCl_2$, am schwächsten $(NH_4)_2SO_4$ und Na_2SO_4 die Hämolyse hemmen, ebenso stärkerer Alkali- oder Säurezusatz.

Erwähnt werde ferner, daß nach Raubitschek & Russ ölsaures Natrium die Hämolysine nicht hemmt, ebensowenig Cholesterin.

Den Nachweis von Toxoiden glauben wir (N. & W.) erbracht zu haben.

Schur bezeichnet das Lysin als hämolytisches Ferment und stellt fest, daß die Menge der von einem Lysin gelösten Blutkörperchen nicht nur von der Lysinmenge, sondern auch von der Blutmenge abhängt, derart, daß größere Blutmengen relativ weniger gelöst werden als kleinere. Für feinere Messungen verfährt er im Anschluß an Madsens Untersuchungen über Tetanolysin derart, daß er zu gleichen Mengen Lysin verschiedene Mengen Blut gibt und den Grad der Lösung kolorimetrisch nach Fleischl mißt.

Andere Giftwirkungen. Daß die Staphylokokkenfiltrate auch auf andere Zellen als Blutkörperchen schädigend einzuwirken vermögen, hatte schon van de Velde an den Ganglienzellen des Sympathicus beobachtet. So ruft die Einspritzung der filtrierten Kulturen eigentümliche Nierenveränderungen hervor, welche von Levaditi genauer beschrieben worden sind. Es handelt sich hierbei um herdförmige Veränderungen in der Nierenrinde ohne Beteiligung der Marksubstanz oder der Papille, die sich im wesentlichen als Koagulationsnekrose der Epithelien der Tubuli contorti dokumentieren. Bemerkenswert ist der Befund von hyalinen Zylindern in den Harn-

kanälchen. Da sich in den Harnkanälchen und zumal in den peritubulären Räumen massenhaft zerfallene Leukocyten fanden, so erklärten sowohl Levaditi wie M. Neisser & Wechsberg diese nephrotoxische Wirkung der Staphylokokkenfiltrate als Infarktwirkungen, als deren Ursache der Untergang der Leukocyten durch das Leukocidin anzusehen sei. Trotz der für diese Nierenschädigung ausreichenden Erklärung versuchten wir (N. & W.), zumal im Hinblick auf anderweitige mehr diffuse Veränderungen, auf verschiedene Weise zu eruieren, ob außerdem etwa noch ein besonderes Nephrotoxin in dem Staphylokokkenfiltrate nachweisbar wäre, ohne indessen zu einem positiven Resultate zu gelangen.

Eine weitere wichtige Giftwirkung ist die Wirkung auf das Unterhautzellgewebe der Versuchstiere. Schon von mehreren Autoren, zumal auch von v. Lingelsheim, ist die Entstehung von harten Infiltraten und Nekrotisierungen nach der Einspritzung giftiger Staphylokokkenfiltrate beschrieben worden. Wir (N. & W.) bekamen gelegentlich schon nach Einspritzung von 0,2 ccm Gift Infiltrate bis zu Handtellergröße: dieses Infiltrat induriert sich in wenigen Tagen, und es entsteht gewöhnlich lokaler Haarausfall, nicht selten eine zirkumskripte beträchtliche Hautnekrose. Genauere Untersuchungen über dieses „Unterhautzellgift" liegen noch nicht vor. Nur soviel sei hier bemerkt, daß inaktivierte (56°) Gifte ohne lokale Wirkung sind, daß das Antilysinserum auch gegen diese Infiltrate schützt, daß man auch aktiv gegen diese Infiltrate immunisieren kann.

Ferner sei noch die Fieberwirkung der Staphylokokkenfiltrate erwähnt, über welche auch noch nichts Genaueres bekannt ist.

Ferner ist von mehreren Autoren (z. B. Mosny & Marcano, S. Wolf) die Ansicht vertreten worden, daß die löslichen Gifte der Staphylokokken auf die Darmschleimhaut in dem Sinne schädigend einwirken, daß nach intravenöser Einverleibung dieser Toxine Durchgängigkeit der Darmwand für Bakterien eintritt. Auch wir haben bei der Sektion eines durch Toxin getöteten Kaninchens deutliche Blutungen in der Darmschleimhaut konstatiert. Man wird in diesen Fällen ebenfalls zunächst an Embolien durch abgetötete Leukocyten (oder Erythrocytenstromata) denken müssen und damit die Möglichkeit einer Darmpassage der Bakterien zugeben können. Schließlich werde die Wirkung auf das zentrale Nervensystem erwähnt. Herr Dr. Sander hat hierüber Untersuchungen angestellt, welche ergaben, daß „sich bei zwei durch Staphylotoxin getöteten Kaninchen ebenfalls bereits deutliche akute Zellveränderungen (akute Zellerkrankung nach Nissl) vorfanden, wenn auch weniger ausgesprochen als bei Infektion mit lebenden Kokken." Eine akute Myelitis aber, wie sie Claude durch Toxine hervorgerufen haben will, entstand niemals.

Levaditi machte histologische Blutuntersuchungen nach Toxineinspritzung und fand jedesmal eine Mastzellen-Leukocytose.

Coenen fand, daß mit diesen Filtratstoffen beim Menschen eine Cutisreaktion analog der Pirquetschen Tuberkulinreaktion zu erzielen sei; zumal bei Personen mit ausgebreiteter Akne fand auf kleinste Dosen starke Reaktion statt, die sich in deutlicher Entzündung, oft mit zentraler Flüssigkeitsausschwitzung, Eiterpustelbildung und sogar als pockenähnliche Effloreszenzen dokumentierte. Es kann durch einfache Cutisimpfung bei Kindern Fieber bis 40°,

Uebelkeit, Kopfschmerz und ein Erythem auf dem ganzen Körper erzeugt werden. Alle Erscheinungen gehen in einem Tage vorbei.

Bockhardt fand negative Chemotaxis der Filtrate, Rieux, Arloing & Lagoanière fanden Einwirkungen auf Kern und Protoplasma der Herzmuskelzellen in vitro.

P. Th. Müller hat die fibrinogenerzeugende Wirkung der Filtrate beobachtet, welche nicht mit den Lysinen identisch ist, da sie durch Hitze kaum zerstörbar, durch Erythrocyten nicht absorbierbar ist und keine Antikörper erzeugt.

Die vorher erwähnten Fermente des Staphylococcus sind nicht unlösbar mit der Bakterienzelle verbunden, wie die erwähnten Diffusionszonen auf den Agarplatten beweisen. Gleichwohl gehen sie in die Filtrate in sehr verschiedener Menge über. Speziell das eigentlich eiweißverdauende Ferment scheint in den Bouillonfiltraten nicht vorzukommen, denn nach den Versuchen von Dr. Loeb zeigen Mettsche Röhrchen (dünne Röhrchen mit Serum gefüllt und vorsichtig erhitzt) keine Verdauung durch im übrigen wirksame Filtrate und ebensowenig trat eine Aufhellung von verdünntem gekochtem Serum ein. Als Erklärung hierfür kann man vielleicht annehmen, daß das in der Kultur gebildete proteolytische Ferment sofort an die abgestorbenen Individuen der Kultur verankert wird.

Anders als das eigentlich proteolytische Ferment verhält sich das kollolytische Ferment, d. h. das leimlösende Ferment, welches in das Kulturfiltrat sehr reichlich übergeht. In der Literatur ist bisher zwischen proteolytischem und kollolytischem Fermente nicht unterschieden worden, da man im allgemeinen den Grad der Gelatineverflüssigung als Maßstab für das „Tryptische Ferment" angesehen hat. Wir haben indes, zumal auf Grund der Versuche von Dr. Loeb und J. Lauber (Centralbl. f. Bakt., Abt. I., Orig., Bd. 56, 1910), Grund genug, das leimlösende Ferment als von dem eiweißlösenden Ferment verschieden anzusehen. Die folgenden Mitteilungen beziehen sich auf das kollolytische Ferment, die Gelatinase, der Aurei, sowie auf das augenscheinlich sehr nahe verwandte Ferment der Sarcinen, über welche Fermente Herr Dr. Loeb ausführliche Untersuchungen angestellt hat. Zum Nachweis der Gelatinase in der filtrierten Kultur benutzt man eine 7-proz. Thymolgelatine nach Fermi (1 l Wasser + 2 g Thymol + 70 Gelatine, 1 Stunde gekocht, neutralisiert mit 10 ccm $n/_1$ Natron-Kalilauge āā), am besten derart, daß man in eine Reihe Röhrchen je 2 ccm dieser Gelatine gibt und hierzu abgestufte Mengen des Filtrates. Die gut umgeschüttelten Röhrchen kommen über Nacht in den 37-grädigen Thermostaten und am nächsten Morgen für etwa $1^1/_2$ Stunden in den Eisschrank. Man liest dann ab, welche Röhrchen erstarrt und welche nicht mehr erstarrt sind. Diese Methode ist entschieden empfindlicher als die ursprünglich von Fermi angegebene. Die Gelatinase ist gegen Hitze sehr empfindlich und geht schon bei 55 Grad und weniger zugrunde (Fermi). Die Gelatinase der Sarcinen ist schon am ersten Tage in der filtrierten Kultur nachweisbar und scheint am 4. Wachstumstage das Maximum erreicht zu haben. Im eingefrorenen Zustande oder unter Karbol (0,5 Proz.) ist es gut zu konservieren. Ein gutes Ferment ist noch in der Menge von 0,01 bis 0,005 bei der beschriebenen Versuchsanordnung nachweisbar.

Man kann das kollolytische Ferment auch in der verflüssigten

Gelatine leicht konservieren (Toluol oder Karbolsäure) und sogar durch Reichelkerzen filtrieren; man prüft es dann nach Fuhrmann (Vorlesungen über Bakterien-Enzyme, Jena 1907), indem man es der mit Zinnober oder Baryumsulfat oder Tusche (H. Braun) versetzten erstarrten Gelatine zusetzt und die Verflüssigung beobachtet. Da zwischen tryptischen und labenden Eigenschaften der Fermente enge, wenn auch noch nicht genügend geklärte Beziehungen bestehen (Loeb, Pawlow), so wird man bei stark wirksamen Filtraten der Staphylokokken gelegentlich auch labende Eigenschaften finden. Bei den nahestehenden Sarcinen gelingt dies unschwer und ist von Loeb genauer beschrieben.

Nicht in das Filtrat gehen andere Stoffe der Staphylokokken über, wie z. B. die Kinase, welche Plasma in kurzer Zeit zur Gerinnung bringt, sowie eine ebenfalls an den Staphylokokkenleibern haftende fibrolytische Eigenschaft, welche Kleinschmidt beschrieben hat.

Ausschüttelungsmethode. Die löslichen Stoffe der Staphylokokken kann man zum Teil direkt durch Ausschütteln der Kulturen mit physiologischer Kochsalzlösung gewinnen, wenn auch nicht immer so reichlich, wie aus alten Bouillonkulturen. Aber speziell für das Lysin ist das Ausschütteln, wie es Oppenheimer beschrieben hat, seiner Einfachheit wegen sehr zu empfehlen.

Vier 24-stündige Agarröhrchen werden in insgesamt 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung mittels der Oese aufgeschwemmt, danach 20 Minuten scharf zentrifugiert und gegebenenfalls in üblicher Weise karbolisiert. Empfehlenswerter ist es, eine Kolleschale zu benutzen, welche mit 10 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt wird.

Schließlich kann man die löslichen Produkte der Staphylokokken auch mittels der auxanographischen Methode Beijerincks zur Anschauung bringen. Die Eiweißverdauung läßt sich in Plattenkulturen, z. B. in Milchagarplatten ebenso zeigen, wie die labende Wirkung, die an der getrübten Zone zu erkennen ist.

Plattenhämolyse. Für die Beurteilung der hämolytischen Fähigkeit ist das Plattenverfahren mittels der Eijkmanschen Blutplatte oft herangezogen worden (5 Tropfen steriles, womöglich gewaschenes Kaninchenblut auf eine Agarplatte) und es ist ohne weiteres zuzugeben, daß ein Stamm, der bei Ausstrich auf einer solchen Platte Hämolyse nicht zeigt, auch filtriert oder ausgeschüttelt Hämolyse nicht hervorbringen wird; aber die Umkehrung braucht nicht zuzutreffen. Die Plattenhämolyse braucht nicht immer durch diejenigen Stoffe hervorgerufen zu werden, die wir im Filtrat studieren und als Toxin definieren können. Nöggerath hat schon 1902 die Plattenhämolyse genauer untersucht und sich für Benutzung dieses einfachen Verfahrens zur Differenzierung hämolytischer und anhämolytischer Staphylokokken ausgesprochen. Er hat diese Platten auch zu Versuchen über die Antilysinwirkung herangezogen. J. Koch hat ebenfalls das Blutplattenverfahren zur Beurteilung der Hämolyse in ausgedehntem Maße verwendet und weitgehenden Parallelismus zwischen Plattenhämolyse und Filtrathämolyse konstatiert. Ueber die quantitative Bildung des Lysins, auf die er Wert legt, läßt sich aus dem Plattenverfahren kein zutreffendes Urteil gewinnen. Auch nach unseren Untersuchungen läßt sich sagen, daß die Plattenhämolyse für exakte Untersuchungen der Nachprüfung durch die Filtrat- oder Aus-

schüttelungshämolyse bedarf, da nur so die Identifizierung des Lysins möglich ist. Wir haben scheinbare Hämolyse auf Platten gesehen, die mit den eigentlichen Lysinen gar nichts zu tun hatte. Wir hatten 1901 angegeben, daß man sich über die Staphylokokkenhämolyse auch derart orientieren kann, daß eine Reihe Röhrchen, welche mit 2 ccm Bouillon gefüllt sind, in Intervallen von je einem Tage geimpft werden und daß dann nach Ablauf etwa des 9. Tages zu allen Röhrchen 1 Tropfen Kaninchenvollblut zugesetzt wird. Nach 2-stündigem Aufenthalt im Brutschrank und 18-stündigem Verweilen im Eisschrank läßt sich erkennen, ob es sich um einen hämolysierenden Staphylococcus handelt. Eine ähnliche Methodik haben Lubenau und Schlesinger, sowie Jung angewendet. Auch dieses Verfahren eignet sich nicht für exakte Untersuchungen.

Die grundlegende, von uns (N. & W.) und von Pröscher festgestellte Tatsache, daß Staphylokokken aus Eiter so gut wie regelmäßig hämolysieren, während unter den Staphylokokken aus Luft, Haut etc. nicht selten anhämolytische sind, ist von einer Reihe von Autoren, wie Kutscher & Konrich, Otto, Veiel, Klopstock & Bockenheimer, Coenen, Bruck & Hidaka etc. bestätigt worden. Die Gegenbefunde sind zumeist als einwandfrei nicht zu bezeichnen. So hat Lohr in einer viel zitierten Arbeit von einer Sepsis nach Panaritium zwar einen hämolysierenden Stamm aus dem Panaritium, aber einen anhämolytischen aus der Cervix uteri, was natürlich gar nichts beweist, und einen ebenfalls anhämolytischen aus dem Blut gezüchtet. Da er hierzu einige Tropfen Blut in Bouillon hat laufen lassen, so ist nicht der Schatten des Beweises erbracht, daß dieser Staphylocccuos wirklich aus dem Blute stammt.

Die ebenfalls viel zitierten Befunde von Jung über Hämolyse der Vaginal-Staphylokokken entbehren durch die sehr anfechtbare Technik gleichfalls jeder Beweiskraft. Amersbach hat neuestens nachgewiesen, daß in der Vagina normaler Schwangerer typische pyogene Staphylokokken häufig sind, ohne daß der Geburtsverlauf davon beeinflußt würde.

Die bei Ekzemen vorkommenden Staphylokokken fanden wir (N. & W.) zum Teil hämolytisch, ebenso in ausgedehnten Versuchen Veiel und zumal Bruck & Hidaka, welche 35 Proz. unter den herausgezüchteten Staphylokokken hämolytisch befanden.

In ausgedehnten Versuchen fand J. Koch auf Haut, Haaren, Kleidern, Schleimhäuten, in der Luft etc. unter allen Staphylokokken nur 10 Proz. hämolysierende und auch unter diesen die meisten von sehr geringer hämolytischer Kraft. Die von Poppe in normalen rohen Hühnereiern reichlich gefundenen Aurei und Albi sind nicht auf Hämloyse geprüft.

Axenfeld gibt an, daß nicht selten auch die saprophytischen Albi der Bindehaut hämolytisch seien.

Beitzke fand unter 41 Stämmen aus der Leiche 33, die aus pathologischen Prozessen stammten, hämolytisch. 8 Albi, die auch nach ihrem agglutinativen Verhalten von ihm für nicht pathogen erklärt wurden, bildeten kein Hämolysin.

Klopstock & Bockenheimer untersuchten 14 Staphylokokken, davon 13 aus pathologischen Prozessen, 1 aus Wohnzimmerluft; der letztere war anhämolytisch, alle anderen hämolytisch.

Veiel fand 11 Staphylokokken aus eitrigen Prozessen und Staphylosepsis hämolytisch, dagegen kein Hämolysin bei 10 Staphylokokken der normalen Haut. Analoge Befunde finden sich noch reichlich in den oben zitierten Arbeiten. Kögel (Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 45, S. 2078) fand in 16 untersuchten Fällen von kavernöser Lungentuberkulose stets Staphylokokken in gewaschenem Sputum, aber nur fünfmal hämolytische. Die Prognose war in diesen Fällen schlecht; einen Zusammenhang mit dem Fieber hat er nicht konstatieren können.

Fällungen. Man hat vielfach versucht, die löslichen Gifte der Staphylokokken auf chemischem Wege zu konzentrieren und von den nebensächlichen Kulturbestandteilen zu trennen — bisher ohne erheblichen Erfolg. Schon Leber stellte einen kristallinischen Stoff, den er Phlogosin nannte, dar, der in der Conjunctiva Entzündung erregte. Brieger & Fränkel haben dann Versuche gemacht, um auf chemischem Wege die giftigen Substanzen als „Ptomaine" darzustellen. Sie erhielten dabei Gifte, die bemerkenswerterweise bei 60° unwirksam wurden.

Rodet & Courmont (Acad. d. scienc., 1891) haben Alkoholfällungen vorgenommen und den giftigeren Bestandteil in der Fällung nachgewiesen; in den löslichen Anteilen wollen sie immunisierende Substanzen gefunden haben.

Vielfache Angaben über fraktionierte Ausfällungen der Staphylokokkenfiltrate liegen vor (z. B. Brieger & Fränkel, Christmas, Buchner usw.), über welche ausführlich und kritisch Petersen & v. Lingelsheim berichten. Soviel scheint aus diesen Untersuchungen, sowie aus den Angaben von Brazzola und einigen eigenen Versuchen hervorzugehen, daß die alkoholunlöslichen Anteile, sowie die Fällungen mit Ammonium- oder Magnesiumsulfat die wesentlich giftigen Filtratanteile enthalten. So gelingt es z. B. auf diese Weise fast das gesamte Hämolysin niederzuschlagen.

Sekretionsprodukte. Die Frage, ob das Lysin der Staphylokokken als ein sogen. Sekretionsprodukt im Sinne des Diphtheriebacillus anzusehen ist, ist hier absichtlich nicht berührt worden; es scheint fast, als ob es mehr als ein lösliches Zerfallsprodukt der Staphylokokkenleiber aufzufassen ist. Jedenfalls ist die erwähnte Oppenhimersche Ausschüttelungsmethode z. B. für Diphtheriebacillen nicht regelmäßig anwendbar.

Die Gifte der abgetöteten Staphylokokkenleiber.

Trotz der sehr zahlreichen Versuche mit abgetöteten Staphylokokken ist nicht viel Sicheres über die Giftwirkung der abgetöteten Staphylokokkenleiber bekannt. Soviel ist sicher, daß man bei Anwendung von Kulturen, die durch Hitze sterilisiert waren, sehr großer Mengen bedarf, um überhaupt Wirkungen zu erzielen. Und inwiefern Versuche, welche mit solchen Mengen angestellt wurden, mit der Wirkung ungleich geringerer Mengen lebender Kokken verglichen werden können, darüber besitzen wir noch keinerlei Anhaltspunkte. Jedenfalls spielen bei diesen großen Dosen abgetöteter Kulturen auch allerhand mechanische und unspezifische Momente eine Rolle. Mit größeren Mengen abgetöteter Kulturen kann man bei subkutaner Einspritzung Infiltrationen und öfters auch Eiterung hervorrufen. (Letztere ist übrigens gewöhnlich nicht steril, sondern enthält Staphylo-

coccus aureus, der wohl von der Haut her in den Locus minoris resistentiae einwandert.)

Eine positive Chemotaxis gegenüber den Leukocyten ist jedenfalls vorhanden, und diese Eigenschaft der toten Leiber scheint dem Staphylococcus vielleicht in höherem Maße zuzukommen, als anderen Bakterienarten, mit deren toten Leibern Buchner ja ebenfalls Eiterung hervorzurufen vermochte.

Ribbert erzeugte ferner mit abgetöteten Kulturen Niereninfarkte, aber mit so großen Mengen, daß man an die Mitbeteiligung der mechanischen Verstopfung denken muß.

v. Lingelsheim konnte Meerschweinchen durch intraperitoneale Einspritzungen von toten Agarkulturen töten, aber nur, wenn er die Substanz von 3—6 Agarkulturen verwandte (ein Gramm Trockensubstanz dieser toten Kulturen entsprach 3380 bis 3750 g † Meerschweinchen). Der Tod trat unter Kollapserscheinungen mit starker Temperaturerniedrigung ein. Ueber Amyloiderzeugung siehe später.

v. Lingelsheim zertrümmerte lebende Staphylokokken nach der Kochschen Methode und fand sie etwa ebenso giftig, bzw. so wenig giftig, wie die toten Agarkulturen. Die Virulenzunterschiede der einzelnen Kulturen waren bei dieser Art der Untersuchung verschwunden. Leukocidin war fast gar nicht nachweisbar, kollolytisches Ferment überhaupt nicht vorhanden.

Aggressine der Staphylokokken.

Bail hat seine Aggressintheorie auch auf die Staphylokokken erweitert, und diesbezügliche Arbeiten sind von Hoke, Bail & Weil erschienen. Die Autoren prüften zunächst die wichtigste Eigenschaft der Aggressine, die Infektionsbeförderung. Durch intrapleurale Infektion von Kaninchen mit großen Dosen einer Agarkultur von Staphylococcus aureus, dessen Virulenz durch einige Tierpassagen gesteigert wurde, erhält man das Staphylokokkenaggressin. Das Exsudat enthält aufgelöste Erythrocyten, degenerierte Leukocyten und reichliche Mengen Bakterien. Durch intensive Zentrifugation befreit man es von den Staphylokokken. Nach Angaben von Bail & Weil ist ein Zusatz von Antisepticis beim Staphylokokkenaggressin nicht nötig, zum Unterschiede von Typhus- und Choleraaggressin, wo eine Karbolisierung, Toluolisierung, resp. Erhitzung erforderlich ist. Bei jungen Kaninchen von 500 bis 700 g Gewicht, die intrapleural mit solchem Exsudat plus untertödlichen Bakterienmengen infiziert wurden, befördert das Aggressin den Tod der so behandelten Tiere. Während die nur mit Bakterien oder Aggressin allein infizierten Tiere überleben, gehen die mit Aggressin und Bakterien infizierten in einigen Stunden zugrunde. Dabei konnten die Autoren feststellen, daß das Pleuraexsudat nach dem Tode steril ist. Die Aggressinwirkung kann daher nicht in dem Sinne gedeutet werden, als handelte es sich hier um eine Infektionsbeförderung, sondern man muß mit Bail & Weil annehmen, daß durch das Exsudat, welches nachweislich bakterizide Fähigkeiten besitzt, aus den mitinjizierten und sich vermehrenden Bakterien Giftstoffe frei werden, welche das Tier töten. Die Gegner der Aggressintheorie, wie Sauerbeck, wollen die infektionsbefördernde Wirkung der Staphylokokkenaggressine als Summation auffassen und vindizieren dem Aggressin eine primäre Giftigkeit. Demgegenüber betonen Bail & Weil eine vollständige Un-

giftigkeit der Exsudate bei den Versuchen ihrer ersten Publikation. Sie geben aber an, daß durch weitere Tierpassagen das Aggressin an Giftigkeit zunahm, so daß später $^1/_2$ ccm genügte, um bei intrapleuraler Injektion ein Kaninchen in kurzer Zeit zu töten. Auch Mäuse erwiesen sich diesem Aggressingifte gegenüber sehr empfindlich. Die infektionsbefördernde Wirkung der Aggressine wurde auch an Meerschweinchen und Maus erprobt. Durch Leukocyten läßt sich nach Angaben von Bail & Weil das Aggressin sowohl in vivo wie in vitro abschwächen. Wurden Tiere, denen zuvor Aleuronat in die Pleuralhöhle injiziert wurde, mit Aggressin und Bakterien nachgespritzt, so zeigten sie sich widerstandsfähig. Das gleiche zeigten Tiere, die mit Aggressin injiziert wurden, welches zuvor mit Leukocyten in vitro erschöpft wurde.

Was die immunisierende Fähigkeit der Staphylokokkenaggressine betrifft, so hat Hoke an Kaninchen gute Resultate erhalten. Es gelang ihm aktiv Kaninchen gegen die 8-fache tödliche Dosis zu immunisieren. Bei Meerschweinchen versagte zwar das Kaninchenaggressin, ein Meerschweinchenaggressin erwies sich aber gleichfalls wirksam. Passive Immunität ist Hoke ebenfalls gelungen, da er mit einem vom Kaninchen stammenden Immunserum die Immunität übertragen konnte. Ob die Immunität, die durch Einverleibung der Exsudate erzielt wurde, als eine antiaggressive im Sinne Bails aufzufassen ist, muß unentschieden bleiben. Zuzugeben ist, daß die Annahme eines besonderen Aggressins aus dem vorliegenden Versuchsmaterial keine notwendige ist. Gehen doch nach den Angaben von Bail & Weil reichlich Staphylokokken zugrunde, deren Leiber antigen wirken und die immunisierende Fähigkeit der Exsudate hinreichend erklären. Ein abschließendes Urteil läßt sich allerdings aus der geringen Zahl der Untersuchungen nicht fällen, da die infektionsbefördernde und immunisierende Fähigkeit der Staphylokokkenaggressine weder von Bail noch von anderen einer eingehenden Analyse unterzogen wurden.

Erzeugung von Amyloïd.

Von verschiedenen Seiten ist die Angabe gemacht worden, daß sich künstlich Amyloïdentartung der inneren Organe oder die Vorstufe dieser Entartung durch längerdauernde Eiterung hervorrufen ließe. Auch für den Staphylococcus als speziellen Eitererreger liegen derartige Angaben vor.

So hatte Davidsohn außer bei Kaninchen und Mäusen auch bei Hühnern amyloïde Entartungen durch subkutane Einspritzungen lebender Bouillonkulturen (0,3—25 ccm) erhalten, bei Meerschweinchen und Katzen aber nichts erzielt. Lubarsch berichtet ausführlich über die Erzeugung von Amyloïd durch Staphylococcus und führt auch eigene Versuche an. Nach ihm ist es bei Hühnern am leichtesten hervorzurufen, dann bei Mäusen, Kaninchen und Hunden. Ebenso gelang es auch Schepilewsky bei Kaninchen und Mäusen Amyloïd oder dessen Vorstufe, zumal in der Milz durch subkutane Einspritzung kleinerer Mengen lebender Kultur hervorzurufen. Auch mit sehr großen Mengen abgetöteter Kultur gelang dies öfters, zumal wenn die Kulturen durch Chloroform abgetötet waren. Es entstanden aber fast immer Abszesse, welche meistens auch lebende Staphylokokken enthielten. Nur in ganz vereinzelten Fällen wurde Amyloïd ohne nachweisbare Eiterung erzielt. Krassawitzky (ref.

Centralbl. f. Bakt., Abt., I, Ref. 1910, Bd. 46) fand in ausführlichen Versuchen Amyloïd vom 25. Tage ab.

Der Tierversuch mit lebenden Staphylokokken.

Das klassische Versuchstier für den Staphylococcus ist das Kaninchen, die klassische Art der Applikation die intravenöse Einspritzung. Man erhält im allgemeinen die besten Resultate, wenn man, wie schon Kronacher hervorhebt, und wie wir durchaus bestätigen können, Bouillonkulturen zur Einspritzung benutzt, — weil man augenscheinlich auf diese Weise die Wirkung der bereits gebildeten Giftstoffe mit der Wirkung der lebenden Staphylokokken kombiniert. Dagegen können wir der Angabe von Ribbert, wonach Fortzüchtung in Bouillonkultur für die Virulenzerhaltung besonders vorteilhaft sei, nicht vollständig beistimmen, da wir auch bei reiner Agarübertragung jahrelange Virulenzerhaltung gesehen haben.

In ihrer Tiervirulenz schwanken die verschiedenen Stämme ungemein, ohne daß daraus ein Rückschluß auf die Menschenpathogenität möglich ist. Auch die Ferment- und Giftbildung geht nicht direkt parallel mit der Virulenz, ja die Giftbildung kann fast völlig verloren gehen, wie uns ein Stamm gezeigt hat, ohne daß eine Virulenzabschwächung zu bemerken ist.

Die Virulenz kann durch Tierpassage gesteigert werden, wie schon Terni hervorgehoben hat. Terni erzeugte subkutane Abszesse, züchtete jedesmal den Staphylococcus frisch heraus und erhöhte so die Virulenz. Dasselbe gelang Burginsky. van de Velde benutzte zur Virulenzsteigerung die Brusthöhle, indem er größere Mengen einspritzte, und aus dem toten Tier frisch züchtete. v. Lingelsheim hält die intramuskuläre Einspritzung, von der schon Burginsky hervorhebt, daß sie bei unvirulenten Kulturen leichter zur Abszeßbildung führe, als die subkutane Einspritzung, für die beste Methode der Virulenzsteigerung. So gelang ihm durch acht solcher Passagen eine derartige Virulenzerhöhung, daß die tödliche Minimaldose von 5 ccm auf $^1/_{100}$ ccm sank. Daß übrigens die Virulenz für die verschiedenen Tierarten nicht parallel steigt, zeigte v. Lingelsheim gerade an diesem Stamme, dessen Virulenz für Kaninchen zwar um das 500-fache, für Mäuse aber sehr viel weniger und für Meerschweinchen gar nicht gestiegen war.

(Abweichend von diesen Befunden ist die Angabe von Rodet, nach welcher durch Tierpassage eine Virulenzabschwächung eintritt.)

Ein leidlicher virulenter Stamm tötet bei Injektion von $^1/_{10}$ ccm eintägiger Bouillonkultur ein mittelgroßes Kaninchen in 4 bis 8 Tagen. Manche Individuen erweisen sich allerdings als bedeutend widerstandsfähiger oder als ganz refraktär. Unter Fieber und allmählichem Verfall tritt der Tod ein. Bei einer genauen Sektion findet man fast ausnahmslos Abszesse, die am häufigsten in Nieren und Herz lokalisiert sind. Die Nierenabszesse sitzen gewöhnlich, wenn auch nicht ausschließlich, in der Rinde, auch Nierenbeckenvereiterungen findet man. Ueber streifenförmige Verkalkung dieser Abszesse berichtet Ribbert, dessen Monographie sehr ausführliche Versuche und die Literatur über Herz- und Nierenveränderungen bringt. Krassawitzky findet in ausführlichen Versuchen Eiterherde vom 2. Tage, hyaline Degeneration vom 6. Tage ab.

Nicht selten findet man bei diesen Tieren auch eitrige Erkrankungen der Gelenke, die aber gewöhnlich nicht vom Knochen ausgehen. Bei anderen Sektionen findet man eine auffallend geringe Beteiligung von Herz und Nieren, die sogar vollständig fehlen kann. Aber gewöhnlich wird man dann eine Gelenkerkrankung nachweisen können; diese Gelenkerkrankung kann ebensowohl das Hüftgelenk, wie ein Fußwurzelgelenk oder ein anderes Gelenk betreffen. Merkwürdig ist die nicht allzu seltene Abszeßbildung an der Berührungsstelle von Rippenknorpel und knöcherner Rippe, die wir zumal an den unteren Rippen beobachtet haben.

Gelegentlich findet man, namentlich bei Verwendung sehr virulenter Kulturen (s. Wurtz, S. 86) nach 1—2 Tagen eine Endocarditis auf Mitral- und Tricuspidalklappe. Dasselbe erreicht man nach Ribbert bei Verwendung von Kartoffelkulturen, wobei die mitinjizierten Stärkekörnchen die primäre Schädigung setzen; und bei Verletzung der Herzklappen durch Katheterisation von der Vene aus erzeugten Orth & Wyssokowitsch mit Staphylococcus ebenfalls ulzeröse Endocarditis.

Uebrigens hat schon Ribbert experimentelle Endocarditis ohne mechanische Beimengung oder Verletzung manchmal hervorgerufen. Das ist neuerdings von J. Koch bestätigt worden, der im Gegensatz zu Wurtz mit schwächer virulenten Kulturen bei nicht ganz ausgewachsenen Kaninchen Endocarditis ohne Verletzung erzeugte. Häufiger als das Endocard ist übrigens das Myocard befallen.

Nach J. Koch folgt auf die länger dauernde Infektion der Kaninchen vom Blutwege aus fast regelmäßig eine Ausscheidung der Staphylokokken durch die Galle, in der sie gut gedeihen; sie rufen dabei einen Katarrh und Nekrosen der Gallenblasenwand hervor.

Auch Rückenmarksaffektionen kann man durch intravenöse Einspritzung von lebenden Staphylokokken hervorrufen. So beschrieben Thoilot & Masselin (s. bei Wurtz) Veränderungen der Achsenzylinder der grauen und weißen Substanz, während die peripheren Nerven intakt waren. Hoche hat dann experimentell herdförmige Myelitis zu erzeugen versucht, aber es gelang ihm nur dann, herdförmige Rückenmarksveränderungen hervorzurufen, wenn er die Staphylokokken gleichzeitig mit Lycopodium in die Blutbahn injizierte.

Für Gehirnveränderungen sind die erwähnten Versuche von Herrn Dr. Sander beweisend, der uns seine Versuchsresultate freundlichst zur Verfügung gestellt hat. Dr. Sander fand bei unseren durch intravenöse Injektion lebender Kokken getöteten Kaninchen stets Veränderungen im Gehirn, auch bei Tieren, welche schon innerhalb 48 Stunden starben. Staphylokokken wurden dagegen weder histologisch noch durch uns kulturell gefunden. Die Hirnveränderungen betrafen hauptsächlich Veränderungen in den Ganglienzellen und zeigten die sogenannte akute Zellerkrankung nach Nissl: Schwellung des Zellleibes, Zerfall der Granula, Verflüssigung des Kernes. Die Schwere der Zellerkrankung entsprach ungefähr der Dauer und der Schwere der Infektion. Besonders schwer waren auch stets die motorischen Kerngebiete im Hirnstamme betroffen. Veränderungen an den Gefäßen oder herdartige Erkrankungen waren in keinem Falle vorhanden.

Die experimentelle Erzeugung eines Hirnabszesses ist übrigens weder Leudet noch Wurtz gelungen.

Leicht werden Muskelabszesse übersehen, die man häufig zumal im Psoas findet. Auch Lungenabszesse sind nicht selten. Gelegentlich findet man eine eiterige Mediastinitis, Pericarditis usw.; aber es handelt sich dabei fast immer um eine Mischinfektion mit Kaninchenbrustseuche, welche, wie schon erwähnt, gerade bei Staphylokokkeninfektion leicht eintritt. Auch andere Mischinfektionen sieht man, zumal bei den chronisch verlaufenden Staphylomykosen der Kaninchen leicht entstehen, welche von manchen Autoren auf Schädigung der Darmepithelien und Invasion der Darmbakterien bezogen werden (s. v. Lingelsheim).

Während, wie erwähnt, die Gelenkerkrankungen der Versuchskaninchen im allgemeinen nicht von den Knochen ausgehen, während außerdem gelegentlich kleine periostale Abszesse vorkommen, beschrieben zuerst Rodet & Courmont eine echte Osteomyelitis, welche man bei jungen Tieren durch intravenöse Injektion erzielen könnte. Diese Angabe wurde von verschiedenen Autoren bestätigt und R. Deslongchamps hat ausführlich darüber berichtet. Nach ihm genügt es, ein junges, höchstens 2 Monate altes Kaninchen mit 2 Tropfen mäßig virulenter Bouillonkultur intravenös zu injizieren, um typische Osteomylitis hervorzurufen. Wir haben mit unserem ziemlich virulenten Stamme in Versuchen, die wir an ganz jungen Tieren gemacht haben, niemals einen typischen „Furunkel des Knochenmarkes" (Pasteur) erzielt; vielleicht zeigen andere Stämme eine ausgesprochenere Prädilektion für das Knochenmark. Schafft man dagegen durch Frakturierung oder Lädierung des Knochens einen Locus minoris resistentiae, so gelingt auch bei erwachsenen Tieren die Erzeugung einer typischen Osteomyelitus, wie schon Rosenbach & Ullmann nachgewiesen haben.

Lexer gibt an, mit alten abgeschwächten Kulturen bei Kaninchen typische Osteomyelitis hervorgerufen zu haben.

Eine Einspritzung in die Gelenke hat nach Lübbert eine Vereiterung des Gelenkes zur Folge.

Ueber histologische Knochenmarksveränderungen nach intravenöser Staphylokokkeninjektion berichten Roger & Josué und Enderlein.

Eine kutane Einreibung ist beim Kaninchen erfolglos, am Ohr kann man indessen nach Petruschky (Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23 u. 36) Erysipel hervorrufen. Zur Abszeßerzeugung durch Subkutaninjektion braucht man ziemlich erhebliche Mengen, etwa 1 ccm und mehr. Nach der Angabe von Dorst soll die vorgängige Erzeugung eines Hämatomes für die Staphylokokkenansiedlung vorteilhaft sein. Aus den Befunden von Arens scheint hervorzugehen, daß Staubbeimengung die Abszeßbildung befördert.

Vorherige Gewebsschädigungen durch Antiseptica wie 3-proz. Karbollösung oder 1-proz. Sublimat, begünstigt die Abszessierung (Duflocq). Beim Hunde läßt sich durch kleinere Dosen ein Abszeß erzeugen.

Durch direkte Einspritzung in den Muskel kann man, wie schon Burginsky hervorhob, auch mit kleineren Dosen Abszesse erzeugen. Auch F. Wechsberg konnte das beobachten, indem er Injektionen in den großen Rückenmuskel machte. Es bildet sich dann ein großer Muskelabszeß, der übrigens auch bei größter Ausdehnung nicht in das Peritoneum durchbricht. Der Eiter ist, wie immer beim Kaninchen, dick und käsig, nie ein pus bonum et laudabile.

Bei Einspritzung in die Brusthöhle entsteht eine lebhafte lokale Reaktion, bei größeren Dosen tritt akuter Tod innerhalb 24 Stunden, bei kleineren Dosen chronische Erkrankung ein.

Nach den Versuchen von Nötzel ist es aber keineswegs leicht, lokale pleuritische Veränderungen hervorzurufen. Es ist im Gegenteil auffallend, welche Mengen Staphylokokken die Brusthöhle verträgt bzw. resorbiert; sie sind leicht im Herzblute wiederzufinden, aber aus der Brusthöhle verschwinden sie bald restlos. Setzt man aber einen künstlichen Pneumothorax, so tritt regelmäßig eitriges Empyem auf. Man wird nicht fehl gehen, wenn man die Störung der Giftresorption dafür verantwortlich macht.

Verhältnismäßig sehr unempfindlich ist das Kaninchen für Impfungen von der Bauchhöhle aus. Man bedarf hier im allgemeinen viel größerer Dosen, um Peritonitis und Tod hervorzurufen. Bekanntlich war es eine Angabe von Grawitz — der zufolge der Staphylococcus allein überhaupt nicht befähigt sein soll, Peritonitis zu erzeugen, — welche eine große Literatur über diesen Punkt hervorgerufen hat. Inwieweit eine primäre Schädigung der Peritonealauskleidung vorangegangen sein muß, um eine Ansiedlung der Staphylokokken zu ermöglichen, ist noch nicht mit Sicherheit entschieden und auch deshalb schwer zu entscheiden, weil mit der Bouillonkultur auch zugleich gewebsschädigende Gifte mit einverleibt werden. Jedenfalls ist es, zumal auch durch die Arbeiten der Baumgartenschen Schule, erwiesen (Burginsky), daß die Erzeugung einer Peritonitis von der Bauchhöhle aus allein durch die Einverleibung von Staphylokokken gelingt. Roger fand, daß eine möglichst ausgiebige Exstirpation des Netzes die Ansiedlung der Staphylokokken begünstigt. Eine Allgemeininfektion von der Bauchhöhle aus gelingt nicht. Eine auffällige Angabe macht Gougerot, der mit alten Staphylokokkenkulturen durch intraperitoneale Injektion beim Meerschweinchen chronische Peritonitis erzeugt haben will.

Auch durch intratracheale Injektion gelingt eine Allgemeininfektion nicht, wie die Versuche von Lübbert, Laehr und Béco beweisen, auch nicht (Béco) nach vorangegangener Schädigung der Lungen. Lokal entstehen bei dieser Applikation (Orloff) Bronchitiden, Oedem, Blutungen, seltener bronchopneumonische Herde und eitrige Pleuritiden.

Impfungen in die Scheide bleiben nach Stroganoff erfolglos.

Einfache Injektion in die Harnblase des Hundes blieb sowohl in einem Versuche von Lübbert wie von Krogius ohne wesentlichen Erfolg. Dagegen erzeugten M. Schmidt und Aschoff durch Einspritzung in den Ureter bei Kaninchen aufsteigende Nephritis, Pyelonephritis und von da aus Allgemeininfektion. Auch Albarran kam zu ähnlichen Resultaten, ebenso Tuffier (s. Wurtz, p. 292) durch urethale Injektion und nachfolgende Ligatur. Rovsing erzielte durch Einspritzung in die Blase und nachfolgende Ligatur hartnäckige suppurative Cystitis.

Sehr empfindlich ist das Kaninchenauge für eine Staphylokokkeninfektion. Spontaninfektionen sieht man allerdings nie, aber experimentell läßt sich durch leichte Ritzung mit der infizierten Nadel eine Cornealtrübung (Leber) hervorrufen, die übrigens nach Lobanow (ref. Baumg. Jahresber. 1903, S. 40) keine lokale Immunität zurückläßt. Je nach dem Grade der Schädigung einerseits und

der Virulenz des Stammes andererseits sieht man leichte Trübung oder schwere perforierende Cornealgeschwüre. Durch vorsichtige Injektion in die Cornea erzielt man stets (Leber) schwere Erkrankung, die häufig genug zur völligen Zerstörung des Auges führt. Auch Solowieff erzeugte durch Staphylokokken alle möglichen Erkrankungen des Auges von der Conjunctivitis bis zur völligen Vereiterung des Auges.

Nach Axenfeld erzeugte Andogski regelmäßig Panophthalmie, wenn dem Kammerwasser Linsensubstanz (durch Verletzung) oder hintere Linsenkapsel beigemischt waren. Sonst entstand eine eitrige Iritis. Die Erzeugung einer Conjunctivitis allein durch Staphylokokken ist nur schwer möglich, sie soll nach Axenfeld bei neugeborenen Hunden auch ohne mechanische Hilfe möglich sein. Auf der durch Staub gereizten (Römer) oder durch Veränderungen der normalen Resorption geschädigten Conjunctiva (Meijers) läßt sich eine Staphylokokkenkonjunctivitis erzeugen. Nach Tschirkowsky scheinen nach Linsenextraktionen auch harmlose Staphylokokken eitererregend werden zu können.

Von der Nabelschnurwunde des Kaninchens aus konnte Basch zwar Ulcus, Abszeß, Phlegmone, nie aber Allgemeininfektion hervorrufen.

Schließlich sei noch die experimentell erzeugte Angiocholitis (R. Deslongchamps erwähnt.

Ueber die Verbreitung der Staphylokokken im Körper des Kaninchens nach der Injektion haben Muscatello & Ottaviano Untersuchungen angestellt und gefunden, daß die Staphylokokken zuerst in den verschiedenen Organen (z. B. Leber), in späterer Zeit aber nur noch in den Organen mit herdförmigen Lokalisationen (z. B. Niere) anzutreffen sind.

Außer dem Kaninchen kommt als Versuchstier noch die weiße Maus in Betracht. Kühnau hat versucht, eine Virulenzskala für die weißen Mäuse gegenüber den Staphylokokken aufzustellen, derart, daß er Agarkulturen von 5,5 cm Länge und 2 cm Breite anlegte, sie nach 24-stündigem Wachstum bei 37° mit 5 ccm Bouillon aufschwemmte und dann 0,01—0,5 ccm Mäusen intraperitoneal injizierte. Stämme, deren tödliche Dose 0,5 ccm oder mehr betrug, gelten als avirulent; liegt die tödliche Dose zwischen 0,2 und 0,4 ccm, so ist der Stamm schwach virulent, bei 0,08—0,2 ccm mäßig, bei 0,04—0,08 ccm ausgesprochen, bei 0,01—0,04 stark virulent. Die Virulenz gegenüber Mäusen entspricht keineswegs der Menschen- oder Kaninchenvirulenz. Die Mäuse sterben gewöhnlich akut in 1—3 Tagen. Zeichen einer Pyämie findet man nicht bei den Sektionen. Subkutanimpfungen verlaufen gewöhnlich resultatlos. In den regionären Lymphdrüsen sind schon nach kurzer Zeit (nach 5 Minuten bei subkutaner Einspritzung, nach 2 Minuten bei Stichinfektionen) die Staphylokokken nachweisbar, nicht aber in den inneren Organen (Halban).

Kolle & Otto haben ihre Stämme ebenfalls an Mäusen geprüft, vermissen aber jede Regelmäßigkeit der Wirkung.

v. Rigler will bei Infektion der Mäuse zuerst eine Verringerung der Alkalität des Blutes, später eine Zunahme beobachtet haben. Meerschweinchen sind noch unempfindlicher und man kann

sie nur durch große intraperitoneal einverleibte Dosen akut töten. Subkutane Abszesse kann man bei Pferden, Rindern (v. Lingelsheim), Ziegen und Hunden erzeugen. Außerordentlich unempfindlich sind Ratten und Tauben. Klein hat Frösche in den Lymphsack injiziert und nach 10 Minuten, 2 Stunden und 24 Stunden reichlich Kokken im Herzblut nachgewiesen.

Die Fütterungsversuche von Lübbert, sowie die von Orloff und auch unsere blieben resultatlos, während Karlinsky durch Fütterung der mit Staphylokokken infizierten Milch nicht selten Allgemeinerkrankungen hervorrufen konnte. Auch Bürgi hatte gelegentlich Erfolge. Calmette & Petit geben an, daß bei Schlundsondenfütterungen von Kaninchen Staphylokokken schon nach sechs Stunden im Blute sein können und gelegentlich Osteomyelitis machen können. Auch der experimentell affizierte Darm von Kaninchen und Mäusen läßt den Staphylococcus im allgemeinen nicht passieren, wie die Versuche von M. Neisser und die von Orloff ergaben.

Angeschlossen mögen hier die Versuche werden, welche zur Aufklärung der Diabetes-Staphylomykose angestellt wurden. Bujwid gab zuerst an, daß gleichzeitige Zuckereinspritzung, auch wenn sie intravenös erfolgt, die Abszedierung erleichtere, bzw. die Virulenz erhöhe. Trotz mancher gegenteiliger Angaben liegen für manche Punkte Bestätigungen vor, zumal von Nikolas, der ebenfalls Begünstigung der Abszedierung durch die subkutane Einspritzung von Zucker sah. Schließlich ist diese Tatsache durch Hagashi wiederum bestätigt worden, der auch bei Verwendung einer 0,5-proz. Zuckerlösung, also entsprechend dem Zuckergehalt bei Diabetes, Wirkung sah. Die Versuche bei künstlich durch Amylnitrit bzw. Adrenalin diabetisch gemachten Tieren erscheinen weniger beweisend. Er will auch verringerte Bakterizidie des Serums künstlich diabetisch gemachter Tiere gesehen haben.

Versuche ad hominem.

Der Mensch ist unzweifelhaft für den Staphylococcus empfindlicher als die meisten Versuchstiere, und zumal lokale Eiterungen der Haut lassen sich leicht hervorrufen. Versuche am eigenen Körper machte zuerst Garrè (1885), indem er an sich ein Panaritium und durch starke Einreibung einen großen Furunkel hervorrief. Solche Versuche wurden wiederholt von Schimmelbusch, Wasmuth, Bumm, Bockhart, Netter, Kaufmann, Büdinger, von Azua & Mendoza. In allen Fällen gelang es, durch subkutane Injektion dünner Aufschwemmungen Abszesse, Panaritien und Phlegmonen zu erzeugen.

Die Resultate bei Einreibungen in die intakte Haut sind widersprechend. So haben Azua & Mendoza trotz starker Reizung der Haut verhältnismäßig geringe Erfolge (Bläschen) erzielt, während Garrè, Kaufmann starke Furunkel, A. Cedercreutz pustulöse Entzündungen hervorriefen. Der Grad der Reizung, die Menge und Virulenz des Stammes und manche andere Momente spielen hier natürlich mit. Uebertragungen in die Scheide von Kindern und Erwachsenen sind von Gynäkologen gemacht worden, fast immer ohne Erfolg; nur einmal wurde eine leichte Endocolpitis erzeugt. Und selbst Infektionen des Uterus wurden reaktionslos vertragen.

Bezüglich der Infektionen des Auges bemerkt Uhthoff: „Es sind bei Menschen bisher noch alle Versuche, durch Einreiben von

virulenten Staph.-pyog.-aureus-Kulturen in den intakten Conjunctivalsack eine Conjunctivitis zu erzeugen, erfolglos geblieben."

Ueber die Wirkung der keimfreien Filtrate berichten Bender*), Bockhart und Gerlach, denen zufolge es mit dem keimfreien Filtrate der Staphylokokken gelungen war, auf der gereizten Haut des Armes Ekzeme zu erzeugen. Da nur ein einziger Kontrollversuch mit inaktiviertem Staphylotoxin angeführt war, schien es uns angezeigt, diese Versuche zu wiederholen.

Eigene Selbstversuche gaben kein eindeutiges Resultat; es entstand zwar jedesmal ein ekzemartiger Ausschlag, aber der Nachweis der Spezifizität und des Nichtauftretens bei Verwendung inaktiver Filtrate mißlang, so daß ich mich in der ersten Auflage nur für ein nichtspezifisches Reizungsekzem aussprach. Inzwischen hat aber Coenen (siehe Lösliche Stoffe) bei Aknekranken eine so starke und ausgebreitete Hautreaktion analog der Pirquetschen beschrieben, daß man wohl an spezifisch toxische kutane Wirkungen der Staphylofiltrate bei Menschen, wenigstens bei dem für Staphylokokken überempfindlichen, glauben muß.

Uebergang von der Mutter auf die Frucht.

Ebenso wie der Staph. die Niere dadurch zu passieren vermag, daß er lokale Nekrosen setzt, wird man von vornherein auch einen Durchgang durch die Placenta für wahrscheinlich halten. Die in der Literatur vorliegenden Experimente berechtigen denn auch zu diesem Schlusse. So wies Chamberlentes kulturell und mikroskopisch diesen Weg für den Staph. nach, ebenso M. Wolf und Oberdieck sowie Bürgi. Der negative Befund von Baldossini ist demgegenüber von geringer Beweiskraft.

Dagegen scheint nach Menge-Krönig, Bd. 2, S. 160, ein völlig sicherer Fall von Durchgang von Staph. durch die Placenta beim Menschen noch nicht vorzuliegen. Indessen wird man berechtigt sein, auch beim Menschen mit dieser Möglichkeit zu rechnen.

Bedeutung in der menschlichen Nosologie.

Wie aus den entwickelten biologischen Eigenschaften des Staph. seine große Verbreitung erklärlich ist, so ergibt sich aus dieser großen Verbreitung und seinen Eigenschaften die Erklärung für sein vielfältiges pathologisches Verhalten. Allerhand primäre Gewebsschädigungen geben den Locus minoris resistentiae und damit häufig genug die erste Gelegenheit zu größerer Ansiedelung. Von der speziellen Virulenz des einzelnen Stammes oder aber von besonderen disponierenden Momenten lokaler Natur (siehe z. B. Busquet, der in zwei Fällen allgemeiner Staphylomykose da sekundäre Lokalisationen auftreten sah, wo vorher ein stärkeres Trauma eingewirkt hatte), oder allgemeiner Natur wird dann der weitere Verlauf abhängen. Und wie gern der Staph. jede Gewebsschädigung zur Ansiedelung benutzt, geht aus der Tatsache hervor, daß der Staph. besonders große Neigung hat, Mischinfektionen und Sekundärinfektionen hervorzurufen. Bei allerhand Erkrankungen ist er intra vitam

*) Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1901, Nr. 4 u. 9.

(z. B. Exsudate) oder post mortem als Begleitmikrobe gefunden und deshalb schon oft (Gelenkrheumatismus [Weis]) als der eigentliche Erreger ausgesprochen worden. Es kann hier füglich von einer Aufzählung aller der Fälle, in welchen der Staph. als Begleitmikrobe gefunden wurde, abgesehen werden, und es sei nur erwähnt, daß er bei allen eitrigen Prozessen in den Augen-, Nasen- und Ohrengebieten, auch wenn sie durch andere Bakterien (Pneumokokken, Streptokokken) hervorgerufen waren, gelegentlich als begleitendes Bakterium gefunden wurde, daß er z. B. auch in Gemeinschaft mit Meningokokken intra vitam gefunden worden ist (Krönig), daß er ebenso bei den Katarrhen aller Schleimhäute häufig in großer Zahl angetroffen wird. Auch in tuberkulösen Lungenkavernen, in den Abgüssen der Bronchien bei fibrinöser Bronchitis (Ott) und ebenso in vielen Exsudaten ist er gelegentlich in Gemeinschaft mit anderen Bakterien zu finden.

Inwieweit er für diese Prozesse eine pathogene Bedeutung hat, ist schwer abzuschätzen. Sicherlich aber ist seine Anwesenheit in vielen Fällen nicht gleichgültig, wie unter anderem die freilich relativ sehr seltene Staphylokokkenpyämie im Anschluß an solche Fälle beweist; ist doch sogar Anschluß an ein Ekzema madidans Pyämie beobachtet worden (Kocher & Tavel).

Aus der erwähnten Eigenschaft, besonders leicht zu Mischinfektionen Veranlassung zu geben, folgt auch, daß nicht jeder Befund von Staph. — auch wenn nur Staph. gefunden werden — genügt, um den Staph. als Erreger der betreffenden Affektion anzusprechen. Es ist denkbar, daß der eigentliche Erreger nicht nachweisbar oder bereits verschwunden ist, während der begleitende Staphylococcus noch persistiert. So erklären sich manche Befunde von Staphylokokken in Reinkultur bei verschiedenen Arten von Bubonen, bei verschiedenen Hautaffektionen (Pocken) usw.

Aber auch unter Abzug der Mischinfektionen bleiben noch vielerlei Erkrankungen, als deren Erreger der Staph. nach den vielfachen übereinstimmenden Angaben anzusprechen ist.

Das Hauptansiedelungsgebiet des Staph. ist die äußere Haut. Auf welchem Wege die Staph. hier eindringen, hat zumal Unna untersucht und festgestellt, daß speziell die Haarfollikel, nicht aber die Knäueldrüsen die Eintrittspforten bilden. Außerdem können die Staph. durch Risse in der Hornhaut bis zur Stachelschicht vordringen. So entstehen die Hautabszesse, die Impetigopusteln, die Furunkel usw. Ueber den Zusammenhang von Staph. und manchen Formen der Ekzeme besteht noch keine völlige Einigung. Der von Unna zuerst aufgestellte Typus der Morokokken ist von ihm selbst bald fallengelassen worden und durch eine Reihe besonderer „Typen“ (siehe früher) ersetzt worden, die für die Entstehung des Ekzems Bedeutung haben sollen. Sabouraud hingegen hält das Ekzem für amikrobischen Ursprungs, welcher Meinung sich auf dem Pariser Kongreß 1900 die meisten Forscher (siehe z. B. Jadassohn und Frèdéric) angeschlossen haben. Ein diesbezügliches ausführliches Referat gibt Kromayer.

Für den Erreger der Impetigo contagiosa sieht Sabouraud den Staph. pyog. aur. an, während Kaufmann einen Staph., welcher kleine Wachstumsdifferenzen vom typischen Staphylococcus zeigte, für den Erreger hält.

Auch für manche andere Erkrankungen der Haut, z. B. Pemphigus (Strelitz, Tavel, Almquist) hat man den Staphylococcus als Erreger angesprochen.

In ganz seltenen Fällen ist der Staphylococcus als alleiniger Mikrobe bei echtem Erysipel gefunden und deshalb auch als Erysipelerreger angesprochen worden. Die wenigen Literaturangaben finden sich in der Arbeit von G. Jochmann, der selbst einen Fall eingehend beschreibt.

Aehnliches hatte übrigens bereits früher Bonome & Bordone-Uffreduzzi (siehe E. Levy) beobachtet. Nicht selten ist der Staphylococcus auch der Erreger phlegmonöser Entzündungen (E. Levy). Eine besondere staphylomykotische Hauterkrankung, die auch tödlich verlaufen kann, hat Hallopeau beschrieben. Die Häufigkeit der Staphylokokkenbefunde bei allerhand pustulösen Hautaffektionen geht aus der Angabe von White hervor, der unter 111 derartigen Fällen 88mal den Staphylococcus fand.

Die Schleimhäute sind nicht so häufig der Ort der primären Ansiedelung, indessen beschrieb z. B. Jadassohn eine aphthöse Entzündung der Mundschleimhaut mit ausschließlichem Staphylococcusbefunde. Für die chronisch rezidivierenden exsudativen Anginen des Kindesalters macht Fischl ebenfalls den Staphylococcus verantwortlich.

Auch als Erreger echter diphtheritischer Beläge kommt der Staphylococcus in Betracht. Ich selbst sah vereinzelte Fälle mit dicken Diphtheriemembranen, die in einem Falle bis in die Bronchien reichten; der bakteriologische Befund war dauernd, auch post mortem negativ bezüglich Diphtheriebacillen, dauernd positiv für Staphylokokken, die in Reinkultur vorhanden waren.

Auch im Darm scheint er gelegentlich von Bedeutung zu sein, wenigstens bezieht Moro die plötzlichen Darmkatarrhe der Brustkinder auf den Staphylococcus.

Von 4 primären Staphylococcus-Pneumonien berichtet Weyl (siehe auch Wurtz).

Das Knochensystem ist weiterhin ein Prädilektionsgebiet für den Staphylococcus, der in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (Pasteur) der alleinige Erreger der Osteomyelitis ist (nach Treudel — ref. Baumgartens Jahresbericht, 1904, S. 84 — in 87 bakteriologisch untersuchten Fällen 76mal allein gefunden). Außer der typischen Osteomyelitis gibt es dann noch eine sklerosierende, sowie eine hämorrhagisch-septische Osteomyelitis (K. Müller), und ferner eine Periostitis albuminosa (Garré), deren Ursache der Staphylococcus ist. (Ueber histologische Knochenmarksuntersuchungen bei Osteomyelitis berichteten Roger & Josué, sowie Binda.) Primäre Gelenkerkrankungen ruft er seltener hervor, sondern gewöhnlich sekundäre bei allgemeiner Staphylomykose. Aber auch beim akuten Gelenkrheumatismus ist er schon in Reinkultur gefunden worden (Guttmann, Sahli, siehe auch A. H. Weis).

Von weiteren primären Lokalisationen seien der subphrenische Abszeß (v. Leyden), der Leberabszeß (Sgambati), auch der Leberabszeß im Anschluß an die Hepatitis der warmen Länder (Scheube), der Hirnabszeß (Daibler) im Anschluß an Otitis (Wurtz), der Lungenabszeß (Petruschky), die Pyorrhoea alveolaris (selten) usw. erwähnt.

Von Drüsen werden besonders die Mamma (z. B. Green), und die Parotis befallen.

Die serösen Körperhöhlen sind selten der Ort der primären Ansiedelung, aber es sind außer den Peritonitiden (Flexner) auch Pleuritiden (Appel) und Empyeme (Lop & Monteux) mit alleinigem Befund von Staphylokokken beschrieben worden.

Das Gefäßsystem ist bei der Phlebitis (Bosc) und der Endocarditis (hier auch gleichzeitig mit Gonokokken [Prochaska]) betroffen. Häufiger ist die Endocarditis sekundär, sei es im Verlaufe der allgemeinen Staphylomykose, oder im Anschluß an eine Tonsillenaffektion.

Bezüglich der Bedeutung des Staphylococcus für die Pathologie des Auges läßt sich nicht allzuviel aussagen. Uhthoff hält ihre ätiologische Rolle bei der Entstehung der verschiedenen Conjunctivitiden für noch nicht erwiesen. Am häufigsten ist bisher noch die Conjunctivitis pseudomembranacea mit Staphylokokkenbefund beschrieben worden, aber auch hier sind noch Zweifel möglich. Weiterhin wäre (Uhthoff & Axenfeld) die atypische, nicht serpiginöse Hypopyonkeratitis zu erwähnen, schließlich weitergehende Vereiterungen des Auges. Bezüglich der sympathischen Ophthalmie neigt heute wohl die Mehrheit der Fachleute dahin, den Staphylococcus für diese Krankheit nicht verantwortlich zu machen.

Bei der eitrigen Mittelohrentzündung ist er nach Wurtz in $^1/_5$ der Fälle, nach Green in $^1/_3$ der Fälle allein gefunden worden, und ebenso von Weiss bei der Otitis media der Kinder gelegentlich nachgewiesen worden. Bei chronischer Otitis fand Kanthack, im Gegensatz zur akuten, den Staphylococcus regelmäßig allein (Sekundärinfektion?), ebenso beim Empyem des Warzenfortsatzes. Auch die Empyeme der Nebenhöhlen und Kieferhöhlen weisen gelegentlich nur den Staphylococcus auf.

Nach Krogius und Schmidt-Aschoff ist der Staphylococcus auch (allerdings selten) der Erreger von Cystitiden. Bei primärer Pyelonephritis findet er sich nie allein. Ueber Infektion durch Katheter von der Urethra aus berichtete Rendu.

Neuerdings haben namentlich Italiener (vgl. Schmidts Jahrbücher 1900) dem Staphylococcus eine ätiologische Rolle bei der Entstehung mancher Hirnaffektionen (Delirium acutum, Chorea rheumatica) zugeschrieben. Auch bei Genickstarre wurde er von Josias & Netter in 3 Fällen in Reinkultur gefunden. Ebenso wurde er mikroskopisch und kulturell von Wokenius bei Polyneuritis acuta infectiosa in Reinkultur gefunden.

Von größter Bedeutung ist die Staphylococcuspyämie, welche im allgemeinen durch Einbruch eines lokalen Staphylokokkenherdes in die Blutbahn entsteht. Im Verhältnis zu den vielen Staphylokokken-Erkrankungen ist sie selten. Besonders gefürchtet sind in dieser Beziehung bekanntlich die Oberlippenfurunkel, aber auch vom Lungenabszeß (Petruschky), von den Tonsillen aus (Heyn & Rovsing), namentlich auch im Verlaufe von Wundinfektionen entstehen allgemeine Staphylokokkenpyämien. Pyämie mit chronischem Verlauf (fast zwei Jahre und dauerndem Auftreten von Abszessen) beschreibt Jordan (ref. Baumgartens Jharesbericht, 1904).

Relativ selten ist die puerperale Staphylococcuspyämie. Daß sie indessen auch vorkommt, beweist der Fall von Bacalagla, der eine

derartige postabortive Staphylococcuspyämie beschreibt. Auch im Fruchtwasser fiebernder Kreißender ist er sehr selten gefunden worden (Menge-Krönig).

Ueber eine typhoide Form der Staphylococcusinfektion berichteten unlängst Hirz & Delamare.

Von mehreren Autoren sind Staphylohämien der Neugeborenen beschrieben worden.

Nach den Angaben mancher Autoren zu schließen, ist es auch in genesenden Fällen gelungen, den Staphylococcus im Blute intra vitam zu finden. Indessen weist unter anderem Petruschky mit Recht auf die Gefahr der zufälligen Verunreinigung durch Hautaurei und zumal durch Hautalbi hin. Jedenfalls kann ein Befund von Staphylococcus im Blut nur als einwandfrei gelten, wenn das Blut durch Punktion der Vene oder besser Venaesektion gewonnen worden war. Die Prognose ist bei einigermaßen reichlichem Befunde von Staphyl. pyog. aur. auch nach unseren Erfahrungen fast stets ungünstig.

Persistenz im menschlichen Körper.

Von Interesse ist es, zu erfahren, wie lange lebende Staphylokokken im menschlichen Körper latent bleiben können, um dann gelegentlich zu neuen Störungen Veranlassung zu geben. Ueber eine 6 Wochen lange Persistenz berichtet Tuffier, Kocher-Tavel über einjährige Latenz, Levy über zweijährige, Garrè über fünfjährige Latenz, über einen 12 Jahre hindurch latent gebliebenen Knochenherd berichtet Ehrich. Ja Schnitzler berichtet über 35-jährige, Verneuil über 40-jährige Latenz. Mit Recht weisen allerdings Kocher-Tavel darauf hin, daß viele dieser Fälle deshalb nicht beweiskräftig sind, weil meistens eine Reinfektion nicht auszuschließen ist. Immerhin darf man annehmen, daß Staphylokokken in scheinbar ausgeheilten Herden lange Zeit lebendig vorhanden sein können, ohne Erscheinungen zu machen; das gelegentliche Aufflackern dieser Herde beweist, daß solche eingeschlossene Kokken ihre Vermehrungsfähigkeit und Virulenz nicht einzubüßen brauchen.

Bedeutung in der Nosologie der Tiere.

In der Tiernosologie spielt der Staphylococcus eine ähnliche Rolle wie in der Menschennosologie. Auch hier ist er gelegentlich der Erreger von Eiterungen, Abszessen, Phlegmonen, Endocarditiden der Pyämien.

Bei Pferden fand er sich z. B. nach einer Statistik von Lucet in Drüsen-, Zahn-, Muskelabszessen, in eiternden Wunden, nach Bossi im Eiter von perforierenden Gelenkwunden. Semmer fand ihn in einem Pferdeerysipel. Sozewitsch beschreibt ein infektiöses Lahmen der Pferde des Kongogebietes, dessen Ursache der Staph. pyog. aur. sein soll. Ueber die Botryomykose der Pferde siehe Staph. ascoformans.

Bei Rindern macht der Staphylococcus nach Jensen im Euter leichtere katarrhalische Euterleiden, sowie leichtere und mittelstarke parenchymatöse Entzündungen. Beim Kalbefieber kommt er nach Faveran & van de Velde ebenfalls gelegentlich allein vor, und er kann auch puerperale Pyämie mit Polyarthritis und Endocarditis machen, wie die Angabe von Thomassen beweist. Im Abszeß bei

einem Rind fand de Jong den Lucetschen Staph. pyog. bovis, der die Gelatine nicht verflüssigt, die Milch zur Gerinnung bringt und nicht tierpathogen (mit Ausnahme von Augeneiterungen, die nach Cornealverimpfungen entstehen) für kleine Tiere ist. Fröhner fand ihn bei der Osteomyelitis des Rindes.

Bei der gangränösen Mastitis der Schafe beschrieb Nocard 1886 einen sehr kleinen Staphylococcus, der dem pyog. albus sehr nahesteht, aber nur pathogen für Schafe und allenfalls für Kaninchen ist. Hämorrhagisches Oedem wird bei Schafen nach Klein durch den von ihm entdeckten Staph. haemorrhagius der Schafe hervorgerufen.

Bei Hunden wurden allgemeine Staphylopyämien von Lucet im Anschluß an einen Abszeß und neuerdings von Almy gefunden. Karlińsky züchtet aus spontanen Abszessen bei Wolf, Fuchs, Katze, ebenfalls Aureus oder Albus.

Bei Schweinen scheint der Staphylococcus nach der Angabe von Grips im Abszeßeiter gewöhnlich nicht vorzukommen. Daß aber auch Schweine für den Staphylococcus empfänglich sind, geht aus einer Angabe von Koch hervor, der bei Endocarditis der Schweine Staphylococcus gefunden haben will.

Bei jungen Gänsen fand Lucet eine seuchenartige Osteomyelitis, deren Erreger der typische Staphylococcus war.

Bei zahlreichen anderen Vögeln (z. B. Geier, Rebhuhn, Schwalbe, Taube usw.) fand Karlińsky in spontanen Abszessen Aureus oder Albus. Aus den Kadavern bei einer Hühnerepizootie züchtete Krausz Staph. albus.

Bürgl fand in zahlreichen Hasen bei einer Seuche ausgedehnte Eiterungen in Haut, Unterhautzellgewebe, Muskeln, Pericard, Myocard, in den Lungen usw. Gleichzeitig bestand stets Gastroenteritis. Ueberall fand er den Staphylococcus pyogenes albus, der für Kaninchen recht virulent, für Mäuse und Tauben mäßig virulent war und sich kulturell typisch verhielt. B. hält die Haut für die Eintrittspforte.

Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie *).

In der menschlichen Pathologie spielen die Staphylokokken eine wichtige Rolle als weitaus häufigste Erreger eitriger Entzündungen und verwandter Zustände, wenngleich auch andere Entzündungsformen, z. B. seröser Natur, zuweilen durch Staphylokokken veranlaßt werden. Die eitrige Entzündung ist von der gewöhnlichen Form durch die quantitativ sehr gesteigerte Auswanderung polynukleärer Leukocyten aus den Gefäßen des Entzündungsgebietes unterschieden, und dadurch, daß die aus den Gefäßen austretende plasmatische Flüssigkeit nicht gerinnt. Als drittes Charakteristikum sind die Zellnekrosen hervorzuheben, welche bei tief sitzenden Eiterungen zur Gewebseinschmelzung und Substanzdefekten führen, an deren Stelle schließlich Narbengewebe tritt. Dagegen vermißt man letzteres bei oberflächlichen Eiterungen, wie den eitrigen Katarrhen und den Empyemen, welche ohne Narbenbildung vollkommen ausheilen können. Der Eiter ist nach Untersuchungen von Alexander Schmidt & Hoppe-Seyler deshalb der Möglichkeit zu gerinnen beraubt, weil er kein Fibrinogen enthält. Als man die Bildung proteolytischer Fermente seitens der Kokken kennen

*) Diesen Abschnitt habe ich unverändert aus der ersten Auflage, wo ihn mein damaliger Mitarbeiter Herr Dr. Lipstein verfaßt hatte, übernommen.

lernte (Rosenbach), brach sich die Auffassung Bahn, daß das Fibrinogen durch die Fermente peptonisiert, und daß derart die Gerinnung verhindert würde. Heute, wo wir Kenntnis von bakterienfreien Eiterungen besitzen, erscheint diese Ansicht nicht so gesichert, vielleicht daß solche verdauende Fermente aus den zerfallenden Körperzellen abgespalten werden. Die starke Leukocytenemigration, das augenfälligste Symptom, ist in erster Reihe durch gewisse in den Kokkenleibern enthaltene hitzebeständige Stoffe veranlaßt, welche auf die polynukleären Leukocyten des Blutes besondere Anziehung ausüben (positive Chemotaxis). Dafür sprechen Experimente, in denen es gelang, mit toten Kokkenleibern Eiteransammlung zu erzeugen (Grawitz & de Bary, Scheuerlen, Leber, Karlińsky, Christmas, Janowsky, Dubler, Ribbert). Aus den einander vielfach widersprechenden Versuchsresultaten, die von der Art der Applikation sowie der Tierspecies abhängen, geht hervor, daß eine derartige Wirkung nur bei Anwendung sehr großer Kokkenmengen zu erzielen ist. Die Versuche, die eitererregende Substanz aus den Kokken zu extrahieren, sind an anderer Stelle besprochen worden.

Ein die Eiterung unterstützendes Moment bedingen die nekrotischen Gewebssubstanzen, deren leukocytenanziehende Wirkung in der Pathologie genugsam bekannt ist. Ermöglicht wird die Emigration erst auf Grund von Gefäßwandschädigungen, die vielleicht auf die von den Staphylokokken gebildeten löslichen Toxine zu beziehen sind. Diese sind es auch, welche die bei keinen Eiterungen fehlenden Zellnekrosen veranlassen; beschrieben sind solche bei subkutanen Abszessen (Ogston, Dubler, Kronacher), bei Cornealeiterungen (Hess, Wolfheim, Jacobs, Cattani), in der Niere (Bonome, Haasler), in den Lungen (Bonome), im Myocard (Pfeiffer, Ribbert). Der Ansicht, daß die Staphylokokken stets und zuerst degenerative Veränderungen veranlassen, widerspricht Baumgarten, der mit Bezug auf seine bei subkutanen Abszessen gemachte Beobachtung daran festhält, daß es auch ohne primäre Zellschädigung Eiterung gibt. Indessen ist, wie Ribbert hervorhebt, gerade das Bindegewebe schlecht zum Studium degenerativer Prozesse geeignet, andererseits sind, wie bereits erwähnt, von anderen Autoren derartige Degenerationsvorgänge auch bei subkutanen Abszessen am Bindegewebe beobachtet worden. Sehr schön kann man diese Seite der Staphylokokkenwirkung an der gefäßlosen Cornea studieren, an welcher sich bereits 4 Stunden nach der Impfung deutliche Degenerationserscheinungen an den Cornealzellen in der Umgebung der wuchernden Kokken bemerkbar machen. Noch schönere Bilder hat man am Parenchym zu beobachten Gelegenheit, wie bei Abszessen des Myocard, bei welchen man eine im Zentrum bis zu völligem Zerfall führende Nekrose, in der Peripherie des Abszesses, und noch weit über die Stelle der Kokkenwucherung hinaus, leichtere degenerative Vorgänge in der Muskulatur (Verfettung und Verkalkung) auffindet. Diese Beobachtung, daß Zelldegeneration örtlich nicht streng an die Kokken gebunden ist, läßt sich nach Ribbert am besten auf ein lösliches, von den Kokken produziertes Zellgift zurückführen, welches ins Gewebe hineindiffundiert.

In einem früheren Kapitel haben wir ein derartiges lösliches Toxin auch außerhalb des Organismus kennen gelernt, dessen nekrotisierende Wirkungen auf Leukocyten und auf andere Zellen festgestellt ist. Subkutan einem Kaninchen injiziert, veranlaßt es ausgebreitete

lokale Nekrose, die zu demarkierender Eiterung und Abstoßung der nekrotischen Gewebspartien führt, falls nicht schon früher der Tod infolge Intoxikation erfolgt; alsdann findet man bei der Sektion degenerative Prozesse in Leber und Herz in Gestalt von Verfettung, sowie in der Niere als trübe Schwellung, ein Befund, der auch bei intraperitonealem und intravenösem Infektionsmodus erhoben wird. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir die im Gefolge herdförmiger Staphylokokkenerkrankungen auftretende Zelldegeneration und Nekrose auf eben dies Toxin zurückführen, das im Kaninchenorganismus so ähnliche Bilder hervorzubringen vermag. Auf die leukocide Eigenschaft des Toxins sind vielleicht die bei jedem Abszeß beobachteten Degenerationserscheinungen der polynukleären Leukocyten (Verfettung und Kernzerfall) zurückzuführen, welche am stärksten im Zentrum hervortreten, um gegen die Peripherie hin abzunehmen; möglicherweise spielen dabei auch Ernährungsstörungen eine Rolle. Demnach können wir bei Staphylomykosen zwei wirksame Substanzen unterscheiden (v. Lingelsheim), die in den Kokkenleibern enthaltene leukotaktische, und das wichtigere lösliche Staphylotoxin, das nicht lokale, sondern auch allgemein toxische Wirkung auf den Organismus ausübt.

Ueber die Abhängigkeit lokaler Staphylokokkenerkrankungen von primärer Gewebsschädigung bestehen viele Angaben. Vor allem war es Grawitz, der bei Kaninchen nur dann eitrige Peritonitis durch Staphylokokkeninjektion erzielte, wenn er zuvor das Bauchfell mechanisch oder chemisch gereizt hatte, oder wenn er gleichzeitig schwer resorbierbare Substanzen eingeführt hatte. Pawlowsky, A. Fränkel und Burginsky zeigten freilich, daß es bei Verwendung genügender Mengen virulenter Kulturen solcher mechanischer Momente zur Erzeugung einer eitrigen Peritonitis nicht bedürfe, augenscheinlich, weil diese virulenten Kokken selbst genügende Mengen schädigender Toxine produzieren.

Weitere Versuche, welche die Wichtigkeit der primären Gewebsschädigung für die Staphylokokkenansiedelung beweisen, brachte z. B. Kronacher, der einem Kaninchen Krotonöl in Glasröhrchen unter die Haut brachte, dieselben nach völliger Einheilung zerbrach und nach intravenöser Staphylokokkeninjektion in 5 von 8 Fällen an diesem Orte Abszesse erzielte, während das Krotonöl allein in den Kontrollen des Autors stets nur entzündliche Schwellung verursachte. Aehnliche Versuche siehe bei Biondi. Ueber infektionsbegünstigende Wirkung gewisser Chemikalien berichten Aschoff, Rinne, Herrmann. Den Einfluß verhinderter Resorption betont Waterhouse und Ribbert, den der Nervendurchschneidung Arloing, Kaspareck, Herrmann. Von weiteren in diesem Sinne sprechenden Experimenten seien die bei intravenöser Staphylokokkeninjektion hervorgerufenen endocarditischen Veränderungen nach Klappenverletzung (Rosenbach, Orth & Wyssykowitsch, Weichselbaum, E. Fränkel & Sänger, Ribbert), sowie die osteomyelitischen Prozesse an frakturierten Knochen (Becker, Gangolphe, Krause, Rosenbach, Kocher) hervorgehoben. Weiterhin wären die Versuche von Hoche zu erwähnen (s. o.), der herdförmige Myelitis durch Staphylokokken nur bei gleichzeitiger Einspritzung von Leucopodium hervorrufen konnte. Ebenso waren aufsteigende Erkrankungen des uropoëtischen Apparates nur nach Ligaturen zu erzielen (s. o.). Auch beim Menschen haben wir

häufig Gelegenheit, gerade bei der Osteomyelitis den Ausbruch dieser Erkrankung nach einem vorausgegangenen Trauma zu beobachten.

Zum Entstehen einer generalisierten Staphylokokkenerkrankung, die durch zahlreiche metastatische Abszesse charakterisiert ist, bedarf es eines Eindringens der Kokken in die Blutbahn. In der Tat ist denn auch in zahlreichen Fällen von Pyämie der Nachweis der Kokken in der Blutbahn geglückt (Garré, Weichselbaum, Doyen, Netter, Sittmann). Oft sind es oberflächliche Herde in Haut und Schleimhaut, wie Akne, Furunkel, Angina oder tiefergreifende Eiterungen phlegmonöser Natur, welche die Eintrittspforte der Kokken ins Blut vorstellen. Auch bei den Fällen von Pyämie, in denen es nicht gelingt, einen derartigen lokalen Herd zu eruieren, und die man deshalb als besondere Art „kryptogenetische Pyämie" abgesondert hat, darf man doch genau denselben Ursprung annehmen, nur daß der Einbruchsherd nicht immer nachträglich zu finden ist. Von einem solchen Herde aus können die Staphylokokken auf dem Umweg über das Lymphgefäßsystem unter Erscheinungen der Lymphangitis und Lymphadenitis in die Blutbahn gelangen, oder aber durch direkten Einbruch. Sei es, daß die Spaltpilze die Venenwände durchsetzen, welchen Vorgang z. B. Hohnfeld beobachtet hat, oder aber die eitrige Entzündung dringt bis an die Venen, es kommt zu Thrombose derselben, und die im weiteren Verlauf eitrig einschmelzenden Thromben bröckeln ab und geben, mit dem Blutstrom zentral mitgerissen, den Anlaß zu multipeln Metastasen. Der letzte Modus ist der häufigst beobachtete. Sind die Thrombenpartikel groß, so bleiben sie bereits in den Lungenarterien und Kapillaren stecken unter Bildung von Infarkten und Abszessen. Im andern Falle gelangen sie in das linke Herz; hier bleiben sie häufig an den Klappen haften und verursachen derart das Krankheitsbild ulzeröser Endocarditis, welche häufig den Eindruck primärer Erkrankung macht. Die eitrig zerfallenden Klappenauflagerungen gelangen alsbald in den großen Kreislauf und bilden die Ursache der multiplen metastatischen Herde in Niere, Myocard, Milz, Gelenken, Knochen, Skelettmuskulatur usw. Dementsprechend finden wir bei Klappenentzündung des rechten Herzens die Metastasen in der Lunge. Werden Endarterien durch Embolie verschlossen, so entstehen Infarkte, andernfalls Abszesse. Die rein mechanische Erklärung der Metastasen auf embolischem Wege reicht aber nicht für alle Fälle aus, worauf schon Klebs aufmerksam gemacht hat. So findet man nach intravenöser Injektion feinster Kokkenaufschwemmungen am Kaninchen miliare Abszesse, in deren Zentrum man ganz früh Kokkenhäufchen in einer Kapillare findet. Zunächst sei dabei an die Untersuchungen von Wyssokowitsch erinnert, der gefunden hat, daß die ins Blut injizierten Kokken von Gefäßendothelien aufgenommen werden. Noch ansprechender aber ist die von Lingelsheim sowie von Muscatello & Ottaviano gegebene Erklärung, die diesen Verhältnissen durchaus gerecht wird. Diese Forscher machen auf die Konstanz aufmerksam, mit der gewisse Organe zum Sitze metastatischer Abszesse werden, und zwar sind es solche Organe, welche experimentell durch die löslichen Toxine am leichtesten zu schädigen sind. Sowohl bei pyämischen Erkrankungen des Menschen, wie bei Staphylokokkenimpfversuchen am Kaninchen findet man, abgesehen von den in der Nähe lokaler Herde auftretenden Zelldegenerationen, und räumlich von diesen getrennt, schwere Degenerations-

erscheinungen der Niere, charakterisiert durch Verfettung und trübe Schwellung der Nierenepithelien, sowie Verfettung der Herzmuskulatur (Muscatello & Ottaviano), also Organveränderungen, die vollkommen mit den bei Injektion von Staphylotoxin beobachteten übereinstimmen und zweifelsohne gleichen Ursprungs sind. Nach den anfangs besprochenen Experimenten bilden solche Gewebsschädigungen einen Locus minoris resistentiae für die Kokkeninvasion und deren Ansiedlung. „Es erscheint das in Lösung gehende und die ganzen Gewebe durchdringende Gift nicht nur als ein die Allgemeinfunktion störendes, sondern auch als ein den Weg der Infektion beeinflussendes Agens“ (v. Lingelsheim).

Es gelingt kaum, ein Kaninchen kutan zu infizieren, wohl aber reagiert dasselbe bei subkutaner und stärker noch bei intramuskulärer Infektion mit Abszeßbildung. Kurze Zeit nach der Injektion findet man (z. B. Baumgarten-Hohnfeldt, Kronacher, Alex. Levin) die Kokken nur zum Teil noch frei mitten im Gewebe oder in den Saftlücken, andere dagegen liegen bereits in Bindegewebszellen und Fibrillen eingeschlossen. Frühzeitig beobachtet man die bekannten Entzündungsvorgänge an den Gefäßen, nämlich Erweiterung, Stase, sowie Randstellung der Leukocyten, welche letzteren sehr bald zahlreich die Gefäßwände durchsetzen, und in den perivaskulären Raum austreten. Daselbst sammeln sie sich in Scharen an und wandern kolonnenförmig in den Lymphspalten nach der Injektionsstelle zu, wo die Kokken sich in lebhafter Vermehrung befinden. Das ursprüngliche Gewebe stirbt ab (Staphylotoxinwirkung) und zerfällt in eine detritusartige Masse, welche von Kokken und Leukocytenhaufen durchsetzt wird. Aber auch die Leukocyten teilen das gleiche Schicksal wie das Bindegewebe: sie zeigen Degenerationserscheinungen (Leukocidinwirkung) und zerfallen schließlich auch. Alsdann findet man im Zentrum dieses nunmehr ausgebildeten Abszesses Trümmer von Bindegewebszellen, Kernen und Intercellularsubstanz, verfettete Eiterkörperchen und Trümmer von solchen, sowie Haufen von Staphylokokken. Um diese makroskopisch als Eiter imponierende Masse, als Zentrum, liegt ein breiter Wall wohlerhaltener Leukocyten, die allmählich nach der Peripherie hin an Zahl abnehmen. Derart beschaffen ist der nunmehr ausgebildete Eiterherd, der sich durch Einschmelzen von neuem Gewebe noch weiter ausbreiten kann. Der erweichte Abszeßinhalt steht unter einem positiven Druck, und dort, wo der Widerstand des ihn umgebenden Gewebes geringer ist, kann er dasselbe durchbrechen, so bahnt sich denn auch der subkutane Abszeß, wenn er auf dem Höhepunkt angelangt ist, einen Weg nach außen, ein Vorgang, der die Heilung beschleunigt. Andernfalls wird der Abszeßinhalt, wenn die Eiterung aufgehört hat progredient zu sein, im Laufe der Zeit allmählich resorbiert, es kann aber auch zur Eindickung des Inhalts durch Wasserentziehung und zu Verkalkung kommen. Die zur Heilung führenden regenerativen Prozesse nehmen ihren Ausgang von den Gefäßendothelien und den fixen Bindegewebszellen. Die ersten Anzeichen der Gewebsneubildung, kenntlich an den Kernteilungsfiguren der Endothel- und Bindegewebszellen, findet man bereits recht früh, kräftig aber setzen die Regenerationsvorgänge erst beim Stillstand der Eiterung ein, sobald die Mutterzellen und die junge Brut nicht mehr dem zellschädigenden Einfluß des von den wuchernden Kokken gebildeten Toxins unterliegen. Die

Regenerationsvorgänge in dem den Abszeß begrenzenden Gewebe führen zur Bildung einer Abszeßmembran, die anfangs aus sehr zell- und gefäßreichem, jungem Bindegewebe besteht. Alsbald sendet dasselbe auch Ausläufer in den Abszeßinhalt hinein und schließlich ist nach Resorption des flüssigen Inhalts die Abszeßhöhle ganz von Bindegewebe erfüllt; später schrumpft dasselbe, und es entsteht so jene charakteristische Narbe, welche noch nach langen Jahren als einzige Spur auf den Prozeß hinweist, der sich daselbst abgespielt hat. Impfung in die Bauchhöhle oder Pleurahöhle tötet bei großen Dosen virulenter Kultur das Kaninchen akut, oft innerhalb 24 Stunden; der Sektionsbefund ergibt lokale hochgradige Gewebshyperämie und blutig-seröse Flüssigkeit in der betreffenden Höhle, außerdem aber auch parenchymatöse Veränderungen in Niere, Herz und Leber, die wir als Toxinwirkung aussprechen müssen. Die nach intravenöser Infektion auftretenden Eiterungen sind in erster Linie auf Nieren und Herz beschränkt. Stirbt das Tier nach kurzer Zeit, z. B. nach 2—3 Tagen an der Infektion oder richtiger Intoxikation, denn die dann gefundenen Eiterherde sind als solche unmöglich die einzige Todesursache, so findet man kleinste Eiterherde fast ausschließlich in Niere und Herz. Zieht sich die Krankheit länger hin, wobei das Tier fiebert und abmagert, dann sind die Eiterherde auch in anderen Organen und Geweben verbreitet, so in den Lungen, Endocard, Leber, Skelettmuskulatur, Gelenken. Die Niere zeigt alsdann mehr weniger zahlreiche Eiterherde von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße und darüber, ja zuweilen erscheint die gesamte Niere wie übersät mit gelblichen, runden, teils über das Niveau prominierenden Herden, die stellenweise zu größeren, unregelmäßig begrenzten zusammenfließen. Ihr Hauptsitz ist die Rinde; auf dem Durchschnitt kann man dieselben oft streifenförmig bis in die Marksubstanz hinein verfolgen. Entsprechend dem makroskopischen Befunde findet man die Abszesse bei mikroskopischer Beobachtung in den Glomerulis und den gewundenen Harnkanälchen, seltener in geraden Kanälchen und intertubulären Gefäßen. Ueber den Bau solcher Abszesse ist nach dem bisher Besprochenen nichts mehr zu sagen. Neben solchen lokalen Veränderungen in der Niere trifft man hier und da auch diffuse, auf Toxinwirkung beruhende Veränderungen. „Das Organ ist vergrößert, auffallend blaß. Die Rindenzeichnung ist verwaschen, und es besteht eine trübe Schwellung der epithelialen Elemente“ (Ribbert). In seltenen Fällen können kleinere Herde ausheilen und dann stößt man auf Bilder, ähnlich denen der menschlichen Schrumpfniere (Krause, Ribbert), man findet nämlich atrophische Harnkanälchen und starke Vermehrung des Bindegewebes auf Kosten der ersten. An der Regeneration beiteiligt sich das Nierenparenchym gar nicht (dasselbe gilt überhaupt vom Parenchym der Organe), dieselbe ist ausschließlich ein Werk des interstitiellen Bindegewebes. Endlich findet man hie und da in der Niere Infarzierungen; soweit dieselben nicht auf Kokkenembolie oder Thrombose von Nierenarterien beruhen, muß man bezüglich ihrer Entstehung an eine Leukocidinwirkung denken, entsprechend der Infarktbildung bei Injektion von Staphylotoxin. Nächst der Niere ist die Herzmuskulatur bevorzugter Sitz lokaler Abszesse. Histologisch fand Ribbert die Kokken in frühem Stadium der Untersuchung im Lumen kleiner Gefäße; bald aber schmilzt deren Wand eitrig ein und die Kokken dringen in die Muskulatur, deren Querstreifung und Kern-

färbbarkeit schwindet. Im Zentrum des Herdes schreitet auch hier die Nekrose bis zum Zerfall in körnigen Detritus voran, während das widerstandsfähigere interstitielle Bindegewebe anfänglich unverändert erscheint, bis auch dieses in der Nähe der Kokken deren zerstörendem Einflusse unterliegt. Jedoch der toxische Einfluß der Kokken ist nicht auf das Zentrum des Herdes beschränkt, sondern noch jenseits des Leukocytenwalles zeigt die Muskulatur häufig Degenerationserscheinungen wie Verfettung (selten Verkalkung) (Ribbert). Zuweilen findet man in der Herzmuskulatur derartige Bilder ohne jedweden Zusammenhang mit lokalen Herden, sondern frei in der Muskulatur, besonders in den Papillarmuskeln, deutlich erkennbar an der fleckigen gelblichen Verfärbung.

Die Antikörper der beschriebenen löslichen Staphylokokkenstoffe.

Wenn man Tiere mit Staphylokokkenfiltraten immunisiert, so sind Antikörper, wenigstens gegen das Leukocidin und das Hämolysin, leicht zu erzielen.

Antileukocidin. Bald nach der Entdeckung des Leukocidins durch van de Velde teilten Denys & van de Velde die Gewinnung eines Antileukocidins mit, über welches dann van de Velde weitere Einzelheiten veröffentlichte. Danach gelang es durch subkutane Injektion von leukocidinhaltigem Pleuraexsudat (durch Injektion lebender Staphylokokken in die Brusthöhle von Kaninchen gewonnen), das zur Abtötung der Staphylokokken mit Aether versetzt war, bei Kaninchen ein starkes Antileukocidin zu erhalten, also ein Serum, das in kleinen Mengen die leukocide Wirkung des Staphylokokkenstoffes neutralisierte.

Wird das zur Immunisierung verwendete, leukocidinhaltige Exsudat aber $^1/_2$ Stunde lang auf 60° erhitzt, so ist es nicht möglich, damit die Entstehung eines Antileukocidins hervorzurufen. Weiterhin berichteten wir über Antileukocidin, das wir (N. & W.) durch Immunisierung von Ziegen und Kaninchen (subkutan) mit älteren Staphylokokkenbouillonfiltraten erhalten hatten.

Antihämolysin. Ein künstliches Antistaphylolysin läßt sich immunisatorisch leicht beim Kaninchen und bei der Ziege durch subkutane (schlechter intravenöse, häufig gar nicht durch intraperitoneale) Einspritzung von Staphylolysin, oder aber durch Einspritzung lebender Staphylokokken hervorrufen, während Injektion von erhitztem Staphylolysin unwirksam ist. Das mit einem Staphylolysin erhaltene Antistaphylolysin neutralisiert alle von pyogenen Aureis, Albis (und Citreis, Otto, Veiel) produzierten Staphylolysine.

Die subkutane Einspritzung von Staphylolysin ruft beim Kaninchen Fieber und starke Infiltrate hervor, denen Haarausfall folgt. Nach mehrfacher Einspritzung an verschiedenen Stellen können große Hautverdickungen entstehen. Auch magern die Tiere häufig ab und sind sehr empfänglich für sekundäre Infektionen, zumal für Brustseuche. Man injiziert am besten dreimal in wöchentlichen Abständen mit kleiner Dosis beginnend, überzeugt sich eine Woche nach der letzten Injektion durch Blutentnahme von der Wirksamkeit des Serums und verblutet dann in gewöhnlicher Weise. Das Serum wird inakti-

viert und mit Karbol versetzt kalt aufbewahrt. Die Prüfung des Antistaphylolysins erfolgt derart, daß, nach Feststellung der einfach komplettlösenden Lysindosis, in allen Röhrchen das Doppelte dieser Menge gegeben wird, das auf 1 ccm aufgefüllt wird, hierzu fallende Mengen des Serums zugesetzt werden, worauf das Volumen auf 2 ccm gebracht wird. Das Gemisch von Staphylolysin und Antistaphylolysin bleibt eine Stunde bei 37° — nach Pribram & Russ $^1/_2$ Stunde — und wird darnach mit 1 Tropfen Kaninchenvollblut (gewaschen) versetzt. (2 Stunden 37°, Eisschrank.) Die Kontrolle erfolgt mit dem Serum desselben Kaninchens, das man vor der ersten Immunisierung entnommen und aufbewahrt hat. Außerdem ist eine Kontrolle erforderlich, welche nur Staphylolysin, Kochsalzlösung und Blut enthält und schließlich wird man noch eine Kontrolle (Blut in Kochsalzlösung) hinzufügen. Man gibt den Wert des Serums am besten nach derjenigen Menge an, welche jegliche Lyse und jegliche Agglomeration noch verhindert.

Auf diese Weise lassen sich Sera, von denen 0,01 und weniger gegen die doppelte komplettlösende Dosis völlig schützt, leicht herstellen; daß diese Antilysine auch im Tierkörper gegen die Blutveränderungen, welche die Lysininjektion hervorruft, schützen, haben R. Kraus & Ludwig nachgewiesen.

Normale Sera. Manche Sera (Pferd, Mensch) besitzen normalerweise einen erheblichen Gehalt an Antileukocidin, wie van de Velde zuerst nachwies. van de Velde titrierte das Serum eines normalen Pferdes, sowie das von 6 gegen Diphtherie, Tetanus usw. immunisierten Pferden aus und fand, daß 1 Teil dieser Sera durchschnittlich 1—4,5 Teile Leukocidin zu neutralisieren vermag. Das Serum von 2 Staphylokokkenimmunpferden wirkte erheblich stärker, indem ein Teil des Serums 15 bzw. 20 Teile Leukocidin neutralisierte.

R. Kraus hat gefunden, daß normales Pferdeserum die Kaninchenblutkörperchen gegen die Staphylolysinwirkung zu schützen vermöge. Wir (N. & W.) zeigten dann die Spezifizität dieses Antikörpers und die erhebliche Menge desselben im normalen Pferdeserum; manchmal vermag 0,01 ccm und weniger normales Pferdeserum gegen die doppelte komplettlösende Dosis eines Staphylolysins völlig zu schützen. Es handelt sich hierbei augenscheinlich um einen im Laufe des Lebens erworbenen Antikörper, denn im Serum von jungen Pferden fand ich ihn gar nicht oder nur spurweise (s. bei G. Müller). Auch normales Rinder- und Hammelserum enthält meßbare Mengen von Antistaphylolysin, andere normale Tiersera sind nur sehr schwach oder gar nicht wirksam. Von Interesse ist es, daß das normale Menschenserum ausnahmslos erhebliche Mengen des Antistaphylolysins enthält, und dieser normale Bestandteil des menschlichen Serums ist bei den einzelnen Individuen in sehr verschiedenen Mengen vorhanden. Polano fand das mütterliche Serum etwas reicher an Antistaphylolysin als das kindliche. Nur, um eine ungefähre Größenordnung anzugeben, sei bemerkt, daß etwa 0,1—0,01 ccm normales Menschenserum die doppelt komplettlösende Staphylolysindosis im allgemeinen völlig zu neutralisieren vermag. Für Auswertung menschlicher Sera zwecks vergleichender Untersuchung ist es notwendig, ein gut konserviertes Standardserum als Vergleichsobjekt zu benutzen.

Noeggerath fand auch nicht allzu selten bei normalen Kaninchen gewisse Mengen von Antihämolysin. Starke antistaphylohämolytische Wirkungen von Extrakten normaler Organe — zumal von Meerschweinchenleber — fanden Kraus & Lipschütz. Größere praktische Bedeutung haben inzwischen die bei Menschen natürlich erworbenen Antistaphylohämolysine erlangt.

Patientensera. Wir selbst (N. & W.) hatten bei etwa 20 Menschen, unter denen auch Staphylomykotische waren, sehr verschiedene Mengen von Antistaphylolysin nachgewiesen, ohne daraus weitgehende Schlüsse zu ziehen; wir hatten aber gesagt:

„Wie dem aber auch sei, man wird jedenfalls von vorherein erwarten dürfen, daß bestehende oder überstandene Staphylokokkenprozesse eingreifenderer Natur in dem Antitoxingehalte zu irgendeinem Ausdrucke kommen werden."

Durch die Untersuchungen von Bruck, Michaelis & Schultze, ferner von Weichardt und schließlich durch Coenen und Bruck & Hidaka ist das nunmehr mit Sicherheit festgestellt worden. Bruck, Michaelis und Schultze untersuchten nach unserer Methodik unter Anwendung eines Standardserums, von dem 0,1 ccm die doppelte komplettlösende Dose völlig neutralisierte. Sie verglichen damit den Antistaphylolysingehalt von 17 normalen Seris und fanden ihn 16mal geringer, einmal (Dermoid) fünfmal höher als in ihrem Normalstandardserum. Im Gegensatz hierzu fanden sie unter 25 Staphylomykosen den Antilysingehalt 19mal höher als 10 (einmal sogar bis zu 100), in den restierenden sechs einen Wert von etwa 5. Diese letzteren Fälle waren noch in zu frischem Stadium bzw. zu geringfügiger Natur. Sie konnten auch ein Ansteigen des Wertes im Laufe der Erkrankung beobachten und an Beispielen erweisen, daß für manche Fälle nur auf diesem Wege die Differentialdiagnose gestellt werden konnte, welche durch die Operation bestätigt wurde. Uebrigens konnten sie die Sera 4 Wochen lang ohne Veränderung aufbewahren.

Coenen hat etwa 45 Patienten untersucht und findet eine völlige Neutralisierung der doppelten komplettlösenden Dose auch normalerweise noch in einer Serumverdünnung von 1:100 und 1:200, erst höhere Werte sind beweisend. Hohe Werte wie 1:800 und 1:1000 findet er nur bei der Osteomyelitis, der Mastitis und anderen chronischeren eingreifenderen Staphylomykosen. Auch er hat Gelegenheit gehabt, den Wert eines Serums im Laufe einer Erkrankung ansteigen zu sehen, der übrigens dann unmittelbar vor dem Sepsistode völlig zurückging. Und auch Coenen führte Fälle an, in denen die Differentialdiagnose gegenüber Tumoren usw. nur auf diese Weise möglich war. Bruck & Hidaka fanden bei Ekzemkranken ebenfalls Erhöhung des Antilysinwertes, aber nicht so beträchtlich. Es ist somit die diagnostische Bedeutung eines hohen Antistaphylolysingehaltes als erwiesen anzusehen. Wenn bisher die Klinik von dieser serologischen Methode so wenig Gebrauch gemacht hat, so wird man dafür hauptsächlich die verhältnismäßig schwierige Darstellung eines guten Staphylolysins verantwortlich machen dürfen. Nachdem Oppenheimer die Darstellung so vereinfacht hat, steht zu erwarten, daß auch die serologische Diagnostik von Staphylomykosen in geeigneten Fällen reichlicher geübt werden wird.

Nach dem, was oben über den Zusammenhang von Lysin und Agglomerin gesagt wurde, braucht kaum hinzugefügt zu werden, daß,

wer das Antilysin beobachtet, auch auf das Antiagglomerin wird achten müssen, sie sind ja unseres Erachtens nur verschiedene Wirkungen desselben Stoffes; da aber Agglomeration schon bei viel kleineren Lysinmengen auftritt, als die Lyse, so werden auch schon kleinere Anti-Agglomerinmengen nachweisbar sein, als Antilysinmengen. Ob das für die serodiagnostische Verwendung ein Vorteil ist, erscheint zweifelhaft, weil durch diese Verfeinerung die Zahl der unspezifischen Reaktionen vermehrt wird. Außerdem wirkt bekanntlich Menschenserum schon an und für sich agglomerierend auf Kaninchenblutkörperchen, wodurch eine erhebliche Fehlerquelle entsteht. Ich kann mich deshalb dem Vorschlage von Weichardt, der dazu rät, die antiagglomerierende Kraft des Menschenserums serodiagnostisch zu verwerten, nicht anschließen.

Agglutination.

Die Frage der Staphylokokkenagglutination ist in ausführlicher Weise erst durch die grundlegenden Versuche von Kolle & Otto behandelt worden. Daß es eine spezifische Staphylokokkenagglutination überhaupt gibt, zeigte freilich schon 1897 Landsteiner, der unter 4 immunisierten Kaninchen von einem ein agglutinierendes Serum erhielt. 1898 berichtete ferner Silvestrini über Agglutination von Staphylokokken durch das Serum von Menschen, welche eine Staphylokokkeninfektion überstanden hatten. 1899 berichteten R. Kraus & L. Löw, daß manche Tiersera Staphylokokken agglutinieren, und daß normales Menschenserum häufig bis 1:100 agglutinierend wirkt. Ihre Versuche, durch Immunisierung künstliche Agglutinine hervorzurufen, ergaben inkonstante Resultate. 1901 veröffentlichten dann J. Nicolaus & Lesieur Versuche über Staphylokokkenagglutination. Das Serum einer immunisierten Ziege agglutinierte in der Menge $^1/_{30}$ bis $^1/_{50}$ ccm makroskopisch und mikroskopisch den zur Immunisierung benutzten Stamm, sowie noch einen anderen, hingegen zwei weitere nicht. Im März 1902 berichtete dann Wright über Steigerung des Agglutinationsvermögens menschlichen Serums durch Einspritzung toter Staphylokokkenkulturen.

Nachdem die einheitliche Gruppe der hämolytischen Aurei und Albi von den vielerlei anhämolytischen Stämmen abgetrennt war, erschien es wichtig, diese Abgrenzung auf dem Wege der Agglutination zu erweisen. Kolle & Otto immunisierten zu diesem Zwecke Kaninchen mit sehr großen Mengen (bis zur einmaligen Verabreichung von 60 Agarkulturen) abgetöteter Staphylokokken intraperitoneal. Zwei auf diese Weise mit pyogenen Aureis erhaltene Immunsera agglutinierten 22 gelbe und weiße pyogene Staphylokokken in einer Verdünnung 1:200 bis 1:1200, gar nicht oder bis höchstens 1:30 gelbe oder weiße oder zitronengelbe nicht-pyogene Staphylokokkenarten. Normales Kaninchenserum oder aber das Serum eines mit einem nicht-pyogenen Stamm immunisierten Kaninchens war wirkungslos. Interessant ist hierbei, daß die beiden „pyogenen" Sera in nicht gleicher Weise auf die einzelnen Stämme wirkten, daß z. B. ein Stamm von dem einen Serum (I) bis 1:100, von dem zweiten Serum (III) bis 1:500, ein anderer Stamm aber von Serum I bis 1:400, von III nur bis 1:100 agglutiniert wurde. Es deutet dies, wie auch andere Beispiele aus den Protokollen dieser und anderer Autoren, auf eine Pluralität der Agglutinin auslösenden Staphylo-

kokkenrezeptoren. Es dürfte sich deshalb empfehlen, zur Immunisierung mehrere pyogene Staphylokokkenstämme gleichzeitig zu benutzen. Das mit dem nicht-pyogenen Stamme gewonnene Immunserum agglutinierte den homologen und einen heterologen nicht-pyogenen Stamm, nicht aber sechs andere nicht-pyogene Stämme. Es erweisen also diese interessanten Befunde die Unität der pyogenen Aurei und Albi und deren Abtrennung von den nicht-pyogenen Arten auf dem Wege der Agglutination, zeigen aber zugleich, daß die nicht-pyogenen Arten augenscheinlich unter sich wieder verschieden sind.

In einer folgenden Arbeit berichtet dann Otto über weitere Beobachtungen bei der Staphylokokkenagglutination. Es stand ihm ein pyogener Citreus zur Verfügung, der in seiner Hämolysin- und Leukocidinproduktion vollständig mit den pyogenen Aureis übereinstimmte, und der auch durch ein mit einem pyogenen Aureus gewonnenes hochwertiges Immunserum typisch agglutiniert wurde. Dieses Immunserum war durch intravenöse Injektion toter Kulturen von Kaninchen gewonnen. Der Verfasser teilt auch mit, daß manche pyogenen Stämme im Vergleich zu anderen „schwer" agglutiniert würden, so daß sie von einem Serum, das auf andere Stämme noch bis 1:1000 wirkt, nur bis 1:100 agglutiniert würden. Kolle & Otto wandten das Verfahren der makroskopischen Agglutination (in Röhrchen) an und halten die Einwirkungsdauer von $^1/_2$ Stunde für ausreichend. Kurze Zeit darauf veröffentlichte Pröscher seine unabhängig von diesen Autoren angestellten Versuche, zu denen er im wesentlichen meine Staphylokokkenstämme benutzte. Er immunisierte Ziegen mit lebenden Kulturen und erhielt ein Serum vom Agglutinationstiter 1:2560. In einer späteren Arbeit empfiehlt Verfasser die intravenöse Einspritzung toter Kulturen bei Ziegen und Pferden. In beiden Fällen gelang die Erzielung stark agglutinierender Sera, mit denen dann dem Verfasser ebenfalls der Nachweis der Unität von pyogenen Aureis und Albis und ihrer Verschiedenheit von den nicht-pyogenen Arten gelang. Auch dieser Verfasser findet Verschiedenheiten im „Rezeptorenapparate" der einzelnen pyogenen Stämme. Zur Agglutinationsprüfung verwandte er die Schälchenmethode bei schwacher Vergrößerung.

Weiterhin hat Veiel eine große Anzahl von Staphylokokkenstämmen, welche er aus chronischen Ekzemfällen gezüchtet hatte, untersucht. Sie erwiesen sich auf Grund der Hämolysinprüfung und der Agglutinationsproben als echte pyogene Aurei und Albi (ein pyogener Citreus wurde ebenfalls gefunden). Als Immunisierungsmethode empfiehlt Veiel nicht Intraperitonealeinspritzung, sondern die intravenöse Injektion toter Staphylokokken bei Kaninchen. Als Agglutinationsmethode bevorzugt auch Veiel die Schälchenmethode bei Verwendung von Bouillonkulturen (Einwirkungsdauer 1 Stunde).

Analoge Versuche wurden durch Dr. Amberger und Dr. Shiga in der mir damals unterstellten bakteriologischen Abteilung des Kgl. Instituts für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. ausgeführt. Ich hatte seit langer Zeit eine Ziege mit toten und lebenden Staphylokokken immunisiert, deren Serum von den erwähnten Herren ausführlich an vielen Stämmen geprüft wurde. Die vergleichsweise Ausführung der „Röhrchen"- und der „Schälchen"-Methode führte schließlich zur alleinigen Anwendung der letzteren. Diese Versuche führten zu den gleichen Resultaten, wie sie die erwähnten Autoren erhalten

hatten. Nur zeigte sich, daß die Ziege nicht das günstigste Immunisierobjekt für Staphylokokken ist, da manche Stämme auch von normalem Ziegenserum erheblich agglutiniert wurden (so z. B. 1:50, 1:200 und sogar 1:400). Demgegenüber steht freilich das Immunserum, das die pyogenen Stämme noch bis 1:3200 agglutinierte. Auf manche Stämme wirkte ferner das Immunserum auch nur bis 1:800; aber das waren gewöhnlich Stämme, welche von dem normalen Serum am schwächsten beeinflußt wurden (bis höchstens 1:50).

Beitzke untersuchte 41 Stämme mit 5 menschlichen Seris, die von Staphylomykosen stammten. Er fand bei Anhämolytikern auch keine Agglutination, fand aber unter den anderen Stämmen sehr verschiedene Agglutinierbarkeit und keine Parallelität zwischen Menschenvirulenz und Agglutination und zwischen Hämolyse und Agglutination. Er benutzte die Methode von Kolle & Otto.

Altmann & Blühdorn sahen, daß Immunisierung mit kleinen Dosen lebender Staphylokokken besseres Sera ergibt, als Immunisierung mit toten Staphylokokken; sie ziehen die Komplementbindung (siehe später) vor.

Die mehrfach erwähnte Rezeptorenpluralität und die dadurch bedingte Verschiedenheit der bei der Immunisierung entstehenden Agglutinine ging aufs deutlichste aus einem Versuche hervor, den Dr. Amberger mit dem Serum eines Osteomyelitischen anstellte. Es handelte sich um eine chronische Osteomyelitis, welche von Prof. Rehn operiert wurde. Zur Verfügung stand das Serum des Patienten und der aus dem Knochensequester isolierte Aureusstamm, der von dem Serum bis 1:200 agglutiniert wurde. (Von unserem Ziegenimmunserum wurde der Stamm noch bis 1:3200 agglutiniert.) Das Serum des Patienten agglutinierte nun noch 5 andere pyogene Stämme bis 1:200, einen weiteren Stamm noch bis 1:400, es blieb aber gegenüber 2 ferneren pyogenen Stämmen selbst bei 1:20 völlig wirkungslos. Und einer dieser letzteren Stämme war derjenige gewesen, der zur Immunisierung der Ziege gedient hatte! Resultate, die sich mit den hier entwickelten Vorstellungen vollständig decken, veröffentlichten später Klopstock & Bockenheimer. Sie bevorzugten zur Immunisierung die intravenöse Einspritzung toter Agarkulturen bei Kaninchen (1—4 Kulturen) und prüften nach der Röhrchenmethode. Auch sie fanden Agglutination ausschließlich der pyogenen (auf Hämolysinbildung mit positivem Erfolg geprüften) Stämme durch ein mit einem pyogenen Stamm hergestelltes Serum, andererseits aber auch Ausnahmen, indem manche pyogenen Stämme nicht deutlich oder gar nicht agglutiniert wurden. Sie fanden ferner deutliche Beweise von Verschiedenheiten der von den einzelnen Tieren gelieferten Agglutinine, die sie auf Partialrezeptoren zurückführen. Sie kündigen bereits die Herstellung eines polyvalenten Serums an.

Es folgt aus dem Vorstehenden, daß die von uns (N. & W.) behauptete Abgrenzung von pyogenen und nicht-pyogenen Stämmen sicherlich zu Recht besteht, und daß (abgesehen von der Hämolysinprobe) man im allgemeinen mit Hilfe des hochwertigen Agglutininserums (Kolle & Otto) in den meisten Fällen die Zugehörigkeit eines Stammes zu den pyogenen Stämmen bejahen oder verneinen kann. Man wird sich aber bei der Staphylokokkenagglutination der Pluralität der Agglutininrezeptoren und der Inagglutinabilität bewußt bleiben müssen und deshalb nur zweifellos positive Resultate als be-

weisend ansehen können. Dazu ist aber die Herstellung eines hochwertigen Serums nötig, die wohl am besten durch monatelange intravenöse Behandlung von Pferden oder Kaninchen mit toten pyogenen Stämmen (oder nach Altmann & Blühdorn mit lebenden Kokken) geschieht. Wahrscheinlich ist, wie erwähnt, die gleichzeitige Immunisierung mit mehreren pyogenen Stämmen vorteilhaft. In jedem Falle sind Kontrollen ohne Serum und mit entsprechenden Normalseris unbedingt nötig. Nur die in großen Verdünnungen auftretende spezifische Agglutination ist ausschlaggebend.

Auch zur Serodiagnostik der Staphylomykose selbst ist die Agglutination typischer Stämme mehrfach benutzt worden. Wir hatten den Befund von Amberger mit dem Serum eines Osteomyelitischen oben schon erwähnt. Beitzke hat 44 menschliche Leichensera auf Staphylokokkenagglutination untersucht und manchmal (z. B. bei einer Staphylokokkensepsis bis 1:2000) sehr hohe Titres der Sera gefunden. Da aber aus nicht ganz klaren Gründen auch bei Fällen ohne Staphylokokkenerkrankung höhere Werte gefunden werden, so erkennt er die Bedeutung der Agglutination für die Diagnostik der Staphylomykose nicht an. Bruck, Schultze & Michaelis fanden bei echten Staphylomykosen kein Agglutinin im Serum. Auch die neuesten Resultate von Coenen geben kein eindeutiges Bild. Es scheint, daß der zu den schwerer agglutinablen Arten gehörige Staphylococcus stark wirksamer Sera bedarf, wenn Agglutination eintreten soll; diese aber scheinen beim Menschen nicht mit der Regelmäßigkeit, wie z. B. beim Typhus zu entstehen. Jedenfalls ist es angezeigt, zur Agglutination einen als leicht agglutinabel erwiesenen Stamm zu benutzen und man glaube nicht, daß der Stamm des Falles, von dem das Serum stammt, ohne weiteres auch der geeignetste zur Anstellung der Agglutinationsprobe sei.

Komplementbildung.

Ueber Komplementbindung bei Staphylokokken haben Altmann & Blühdorn berichtet, nachdem Ballner & Reibmayr im Immunserum komplementbindende Stoffe nicht gefunden hatten. A. & B. stellten 3 Immunsera her, 2 mit pyogenen Staphylokokken, 1 mit einem apyogenen Stamm. Sie immunisierten Kaninchen durch intravenöse Injektion kleinerer Mengen (bis $^1/_3$ Kultur) und benutzten als Extrakte die von Altmann angegebenen Antiforminextrakte. Von den 19 verwendeten Stämmen waren 11 hämolytische Staphylokokken. Das Resultat war, daß alle hämolytischen Stämme von beiden, mit pyogenen Stämmen hergestellten Seris in starker, zum Teil in sehr starker Verdünnung, beeinflußt wurden, so daß bei der Serumverdünnung 1:1000 noch Komplementbindung auftrat; 3 Sarcinen gaben nur bis höchstens zur Serumverdünnung 1:4 Komplementbindung. Unter 8 anhämolytischen Staphylokokken zeigten 3 einen etwas höheren Bindungswert, der aber immer noch unter der Grenze der hämolytischen Stämme blieb. Umgekehrt lagen die Verhältnisse bei Verwendung des mit dem anhämolytischen Stamme gewonnenen Serums. Aus diesen Versuchen und aus weiteren, welche mit einem „Sarcineserum“ angestellt wurden, ging hervor, daß zwischen Staphylokokken aller Art (hämolytischen oder anhämolytischen) einerseits, den Sarcinen andererseits keinerlei immunisatorische Beziehung besteht, es folgt aber aus diesen Versuchen auch, daß zwischen hämo-

lytischen und anhämolytischen Staphylokokken nicht allzu selten solche Beziehungen nachweisbar sind. Wenngleich man also im Durchschnitt auch auf diesem von uns angewendeten Wege zwischen Hämolytikern und Anhämolytikern deutliche und sichere Unterschiede aufdecken kann, so ist dies im Einzelfalle nicht immer möglich. Diese „immunisatorische Verwandtschaft", die man auch als Rezeptorenverwandtschaft bezeichnen kann, läßt daran denken, daß es sich bei einer Anzahl der anhämolytischen Staphylokokken nur um Abarten der hämolytischen handelt, — woraus dann die weitere Möglichkeit folgen würde, daß diese Abarten unter besonderen Umständen vielleicht wieder den ursprünglichen Typus zeigen können.

Bakterizidie in vitro.

Schon 1894 hatte VAN DE VELDE durch Plattenversuche nachgewiesen, daß Pleuraexsudate von Kaninchen (durch Injektion toter Staphylokokken gewonnen) eine starke bakterizide Kraft gegenüber lebenden Staphylokokken besitzen, hatte auch festgestellt, daß die bakterizide Wirkung nicht verloren ging, wenn die Leukocyten durch Zentrifugieren aus der Flüssigkeit entfernt waren. Und die bakterizide Kraft der Exsudate war größer, als die des Serums derselben Tiere. SCHATTENFROH hat dann in einer großen Reihe von Versuchen ebenfalls Bakterizidie der Exsudate gefunden. Inaktiviertes Exsudat wirkte gar nicht. Aktives, durch Zentrifugieren von Leukocyten befreites Exsudat wirkte in diesen Versuchen schwächer als das aktive Vollexsudat. Und die Bakterizidie seiner Exsudate wurde deutlicher, wenn er die Leukocyten durch mehrfaches Einfrieren und Auftauen abtötete und ihre bakteriziden Stoffe dadurch frei machte. Dieser Autor machte selbst auf die Schwierigkeit der Staphylokokken-Bakterizidieversuche aufmerksam, indem er auf die gelegentlich auftretende Haufenbildung, welche das Resultat der Zählung illusorisch macht, hinwies, indem er ferner fand, daß gelegentlich die Uebertragung der Staphylokokken in physiologische Kochsalzlösung genügt, um sie nicht mehr auskeimen zu lassen. BAIL fand dann stärkere Bakterizidie, wenn er in Aleuronatexsudaten die Leukocyten durch Leukocidin abtötete oder schädigte, wobei es gleichgültig war, ob die Leukocyten in der Flüssigkeit verblieben oder durch die Zentrifuge entfernt wurden. Die mit inaktiviertem Leukocidin behandelten Exsudate (in denen also die Leukocyten nicht geschädigt waren) erwiesen sich als schwach bakterizid und als fast unwirksam, wenn die Leukocyten durch Zentrifugieren entfernt waren. VAN DE VELDE wies dann in Bestätigung der älteren Arbeiten von BUCHNER und HAHN, sowie der erwähnten von SCHATTENFROH & BAIL nach, daß die Leukocyten bei ihrem durch Zusatz von Aqua dest. oder Hundeserum erfolgenden Tode ebenfalls bakterizide Stoffe frei werden lassen. Da VAN DE VELDE als Aufschwemmungsflüssigkeit der Leukocyten nicht physiologische Kochsalzlösung, sondern inaktiviertes Kaninchenserum benutzte, so wird man heutigen Tages daran denken dürfen, daß in diesem Kaninchenserum Immunkörper (Ambozeptoren) für die Staphylokokken vorhanden waren, welche durch die aus den Leukocyten extrahierten Komplemente komplettiert wurden. In Uebereinstimmung mit dieser Vorstellung stehen die älteren Angaben von HAHN, welcher nachwies, daß die Mischung von Kaninchenserum und Aleuronatexsudat (mehrfach gefroren und

aufgetaut) bakterizid wirkte, wenngleich freilich dieses Resultat in manchen Versuchen nicht deutlich war. Laschtschenko hat ebenfalls ausführliche Versuche mit Exsudaten angestellt und fand in voller Bestätigung von van de Velde, daß man aus lebenden oder toten Kaninchenleukocyten durch inaktive oder aktive Normalsera verschiedener Tiere (zumal Kaninchen, Hund, Pferd usw.) Stoffe extrahieren kann, welche das extrahierende Normalserum zu einem bakteriziden machen. Trommsdorff erhielt weniger gleichmäßige Resultate, fand aber auch Extrakte lebender oder toter Kaninchenleukocyten in Verbindung mit manchen Aktiv- oder Inaktivseris bakterizid. Neuere Versuche wären am Platze, um aufzuklären, ob es sich in diesen Versuchen wirklich um das Zusammenwirken von Komplement (Leukocytenextrakte) und Ambozeptor (normales Inaktivserum) handelt. Schließlich sei erwähnt, daß v. Lingelsheim ebenfalls Keimabnahme der in aktive Exsudate übertragenen Staphylokokken fand, aber geneigt ist, diese Erscheinung im wesentlichen auf Agglutination (und dadurch nur vorgetäuschte Keimabnahme) zu beziehen.

Schon seit Beginn der experimentellen Immunitätslehre (Nuttal) sind bakterizide Versuche mit Serum gegenüber den Staphylokokken angestellt worden, ohne daß indessen erhebliche Werte gefunden sind. Berücksichtigt man die so verschiedene Resistenz, welche gerade verschiedene Staphylokokkenstämme den gewöhnlichen chemischen Desinfektionsmitteln entgegensetzen, so wird man sich nicht wundern, in der Literatur sehr abweichenden Angaben über Serumbakterizidie zu begegnen. Dazu kommt, daß vielfach nur kleine Einsaaten benutzt worden sind, aus deren Verringerung aber weitgehende Schlüsse nicht gezogen werden dürfen. Bezüglich des normalen Menschenserums liegen eine Anzahl Angaben vor, welche zeigen, daß ihm erhebliche bakterizide Wirkungen nicht zukommen (White, 17 Fälle Wright & Windsor, Kostanetzki, der gar keine bakterizide Wirkung fand, schließlich Wright, der auch nach Einspritzung toter Staphylokokken beim Menschen keine bakterizide Wirkung fand). Demgegenüber steht die Angabe von S. Flexner, der über nicht unerhebliche Bakterizidie menschlicher Sera berichtete, welche bei 6 chronisch Kranken fehlte. Merkwürdige Befunde veröffentlichte Idelsohn. Nach ihm soll normales Menschenserum den Staphylokokken gegenüber stets bakterizid sein, das Serum von Paralytikern aber gewöhnlich nicht-bakterizid; und es will ihm dieser Befund als für die Paralyse spezifisch erscheinen.

Hagashi (Gräfes Archiv, Bd. 76, 1910) hat Reagenzglasversuche gemacht, in denen er zu Menschenserum eine Oese einer Aufschwemmung von einer Oese Bouillonkultur in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung zusetzt und nach verschiedenen Zeiten (1—3—6 Stunden) Platten gießt. Er findet bei normalen Menschen recht erhebliche Keimverminderungen, und zwar in allen Fällen ziemlich gleichmäßig.

Normales Kaninchenserum ist ohne jede erhebliche bakterizide Wirknug, wie aus vielen Arbeiten, z. B. der von Hahn hervorgeht.

Aber auch die bisher gewonnenen Immunsera haben in vitro bakterizide Eigenschaften nicht erkennen lassen, auch wenn sie, wie die Sera von v. Lingelsheim und Pröscher im Tierversuch einen sehr deutlichen Schutzwert besaßen. Vollständig in Uebereinstim-

mung damit stehen meine Versuche, die ich vor mehreren Jahren mit dem Serum einer monate- und jahrelang mit lebenden Staphylokokken vorbehandelten Ziege angestellt habe. Auch dieses Serum zeigte trotz hohen Agglutinintiters und deutlichen Gehaltes an Schutzkörpern bisher niemals in vitro bemerkenswerte bakterizide Eigenschaften. Es wurden auch vielfältige Versuche gemacht, dieses Immunserum durch aktive Normalsera zu komplettieren, aber auch diese Versuche waren ergebnislos. Dasselbe fand Pröscher, dessen Immunserum durch die verschiedensten Normalsera ebenfalls nicht komplettiert wurde.

Phagocytose.

Die Aufnahme der Staphylokokken durch Phagocyten läßt sich im Tierversuche leicht zeigen, und schon 1889 hatte P. Kirch unter Ribberts Leitung die Aufnahme der in das Gewebe eingebrachten Staphylokokken durch die Leukocyten berichtet, worüber 1890 Ribbert selbst ausführlichere Mitteilungen machte. Schattenfroh veröffentlichte dann ebenfalls, daß bei Einverleibung virulenter, abgeschwächter oder toter Staphylokokken unter die Haut in die Brust- oder Bauchhöhle von Meerschweinchen stets massenhafte Auswanderung der Leukocyten und äußerst lebhafte Phagocytose auftrete. Schon nach $^1/_2$ Stunde sind viele Staphylokokken eingeschlossen und nach 4—5 Stunden ist der Höhepunkt erreicht. Weiterhin hat dann Pröscher Mitteilung über Staphylokokkenphagocytose gemacht. Er injizierte Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen zuerst sein Staphylokokkenimmunserum (Ziege) und nach 24 Stunden lebende Staphylokokken intraperitoneal. Die Kontrolltiere erhielten statt des Immunserums das Serum normaler Ziegen:

„Entnimmt man nun nach 30 Minuten den immunisierten wie den mit normalem Ziegenserum vorbehandelten Tieren etwas Exsudat aus der Bauchhöhle und untersucht dasselbe mikroskopisch (im hängenden Tropfen oder Trockenpräparat), so findet man, daß bei den immunisierten Tieren sämtliche Staphylokokken von vorwiegend großen mononukleären Leukocyten aufgenommen sind, polynukleäre Zellen sind nach dieser Zeit nur spärlich vorhanden. Bei den mit normalem Ziegenserum vorbehandelten Tieren findet man ebenfalls eine mäßig starke Leukocytose, aber die größte Mehrzahl der Staphylokokken liegt noch frei im Exsudat, nur wenige sind von den Leukocyten aufgenommen. Nach ca. 1 Stunde sind bei den immunisierten Tieren die mit Staphylokokken beladenen großen mononukleären Zellen verschwunden und man findet jetzt zahlreich polynukleäre Zellen, die zum Teil noch mit Staphylokokken angefüllt sind. Nach Ablauf von 24 Stunden ist die Leukocytose fast vollkommen verschwunden und ist nur noch ein spärliches Exsudat mit wenig Leukocyten vorhanden."

Dieser Autor meint ferner, daß die Phagocytose auch insofern als Maßstab der Staphylokokkenvirulenz zu verwenden sei, als die Phagocytose um so lebhafter auftritt, je weniger virulent der Staphylokokkenstamm ist. Dieselbe Anschauung vertritt Rubritius.

Wenn es auch nicht möglich ist, ausführlicher über die Ergebnisse der Opsoninforschung zu berichten, da dies in erschöpfender Weise in einem anderen Kapitel dieses Handbuches erfolgt, so müssen wir uns doch kurz mit diesem Thema beschäftigen, da es gerade die Staphylokokkenerkrankungen sind, an denen Wright seine grund-

legenden Untersuchungen angestellt hatte und da die von diesem Forscher begründete Vaccinationstherapie bei diesen Erkrankungen einen dauernden Wert beizubehalten scheint.

Auf Grund der zahlreichen Arbeiten zumal der Neufeldschen Schule und deren Nachprüfer ist festgestellt worden, daß das „Opsonin", der phagocytosebefördernde Stoff der Normalsera, von dem der Immunsera zu trennen ist. Normales Serum verdankt seine phagocytosebefördernde Eigenschaft zwei Substanzen, welche große Analogien haben mit Komplement und Ambozeptor. Die aktivere ist die dem Komplement entsprechende, da das auf 56° erhitzte normale Serum den Hauptteil der Phagocytose befördernden Fähigkeit verliert. Der thermostabile Teil des Opsonins ist entweder wenig oder gar nicht aktiv, er ähnelt darin dem Ambozeptor. Bis jetzt ist es nicht gelungen, das komplexe Opsonin des Normalserum vom Ambozeptor und Komplement zu differenzieren.

Anders liegen die Verhältnisse beim Immunserum. Nach den Untersuchungen zahlreicher Autoren hat es sich gezeigt, daß das Immunopsonin thermostabil ist und daß es ohne die Anwesenheit des Komplements wirksam ist. Neufeld hat daher vorgeschlagen, das Immunopsonin Tropin zu nennen. Das Staphylokokkenimmunserum zeichnet sich durch den Gehalt an Bakteriotropinen aus und verdankt ihnen seine Wirkung (s. auch M. Neisser & Guerrini). Ein Zusatz von Komplement führt im Reagenzglas nicht zur Abtötung der Staphylokokken, wohl aber verstärkt es die Wirksamkeit des nicht-lytischen Antistaphylokokkenserums. Ueber den sog. opsonischen Index s. d. folg. Abschnitt.

Spezifische Therapie.

Die ersten Heilversuche, die ja überhaupt die ersten Heilversuche auf dem Wege der passiven Immunität sind, stammen bekanntlich von Richet & Héricourt, welche Kaninchen mit dem defibrinierten Blute eines mit Staphylokokken geimpften Hundes gegen eine Staphylokokkeninfektion zu schützen vermochten. Die fortschreitende Bearbeitung dieses Gebietes hat auch heute noch nicht zu endgültigen befriedigenden Resultaten geführt. Die theoretischen Grundlagen scheinen indessen gegeben zu sein. Einmal nämlich ist durch Canon und besonders durch Petersen erwiesen, daß im Serum von Personen, welche Staphylomykosen überstanden haben, Schutzstoffe nachweisbar sind, welche bei intravenöser oder intraperitonealer Einverleibung Kaninchen gegen die 24 Stunden später erfolgende Infektion mit lebenden Staphylokokken (2-fache Dosis letalis) schützen. Dann aber liegen doch bereits eine Anzahl Tierversuche vor, welche den schützenden Einfluß eines hochwertigen Staphylokokkenimmunserums am Tier erweisen. Es seien dabei von den vielen Versuchen, welche die Literatur aufweist, nur wenige angeführt, denn v. Lingelsheim hat recht, wenn er schreibt:

„Zahlreich sind dann die Versuche, Tiere zu immunisieren und von ihnen wirksame Schutzkörper zu erhalten. Zahlreich sind vor allem auch die Methoden, nach denen dieser Zweck erstrebt wurde. Man kann fast sagen, daß hier jede theoretisch denkbare Möglichkeit einmal von irgendeinem Experimentator in die Praxis umzusetzen versucht wurde." Und im Anschluß daran stellt v. Lingels-

HEIM diese vielfachen Versuche und die verschiedenen Immunisierungsverfahren in übersichtlicher Weise zusammen. Hier sei aus der großen Zahl der vorliegenden Versuche zunächst eine Angabe von CAPMAN erwähnt, wonach das Serum von Staphylokokkenimmuntieren erst 14 Tage bis 3 Wochen nach der letzten Immunisierung entnommen werden darf, wofern es nicht noch giftige Anteile enthalten soll, eine Tatsache, wofür bezüglich anderer Sera (Streptokokkenserum etc.) analoge Angaben in der Literatur vorliegen. Man wird sich also bei der Herstellung eines Staphylokokkenserums stets dieser CAPMANschen Angabe erinnern müssen. Weiterhin scheint aus den Literaturangaben hervorzugehen, daß zur Erzielung eines hochwertigen Staphylokokkenserums die Einspritzung von lebenden Vollkulturen nötig ist. Die intravenöse Einverleibung (bei Ziegen oder Pferden) ist vielleicht die zweckmäßigste Art der Immunisierung. Um lebende virulente Kulturen ohne Schaden einspritzen zu können, wird man anfangs mit abgetöteten, allenfalls mit abgeschwächten Kulturen beginnen, und die frische Agarkultur wird geeigneter sein als die alte Bouillonkultur, welche ihrerseits wieder zur Erzielung starker Antitoxine vorzuziehen ist. Wieweit Immunisierung mit mehreren Stämmen, oder Mischung mehrerer von verschiedenen Tierspecies gewonnener Sera vorteilhaft ist, läßt sich aus den Literaturangaben nicht ersehen. Ein zweckmäßiges Verfahren scheint v. LINGELSHEIM benutzt zu haben, indem er augenscheinlich mit zerriebenen Kokkenleibern immunisierte. 0,1—0,2 ccm seines so erzielten Serums, subkutan einer Maus verabreicht, schützen gegen die 2 Stunden später intraperitoneal gegebene, sonst in 8—12 Stunden tötende Dosis. Wurde auch das Serum intraperitoneal verabreicht, und erfolgte die Staphylokokkeninfektion erst 24 Stunden nachher, so schützten meistens schon 0,02—0,03 ccm.

Auch PETERSEN hatte wirksame Staphylokokkensera an Kaninchen und Ziegen hergestellt und sie an Mäusen und Kaninchen erprobt. Auch er erhielt die gleichmäßigsten Resultate und größere Wirksamkeit, wenn das Immunserum 24 Stunden vor der Kokkeninfektion gegeben wurde. Schließlich hat dann PRÖSCHER über ein im Tierversuch sehr wirksames Staphyloserum berichtet. Er prüfte das Serum an Kaninchen und wählt die Prüfungsdosis der Kultur so, daß sie bei intravenöser Einspritzung Kaninchen von 2500—3000 g innerhalb 2, höchstens 3 Tagen tötet, zu welchem Zwecke er 0,5 ccm einer virulenten Bouillonkultur nötig hatte. Das Serum wird subkutan, die Kultur 24 Stunden später intravenös verabreicht. Auf diese Weise vermag er mit 1,5 ccm seines Ziegenimmunserums und 1,0 ccm seines Pferdeimmunserums Kaninchen gegen die akut tödliche Dosis zu schützen. Gleichzeitige Injektion von Serum und Kultur oder intravenöse Einverleibung des Serums waren nicht vorteilhaft, Heilung nach erfolgter Infektion mit dem Serum auch in großen Mengen nicht möglich. Die käuflichen Staphylokokkensera bespricht ausführlich H. VAN DE VELDE (Handb. der Serumtherapie etc. von WOLFF-EISNER, München 1910, S. 124).

Auf Grund der vielen Literaturangaben und unserer eigenen Erfahrung läßt sich sagen, daß die von WRIGHT inaugurierte Vaccinationsbehandlung der Staphylomykosen eine bedeutungsvolle und voraussichtlich bleibende Bereicherung der Therapie dieser chronischen Infektionskrankheit ist.

Fast von allen Autoren wird die Unschädlichkeit der Vaccination mit Staphylokokken hervorgehoben. Nur in seltenen Fällen wurden unangenehme Lokal- und Allgemeinerscheinungen beobachtet.

Was bis jetzt noch nicht entschieden ist und worüber Meinungsverschiedenheiten bestehen, betrifft nur die Frage, ob die sogenannte Autovaccine, d. h. die aus dem Körper gezüchteten und abgetöteten Krankheitserreger, zur aktiven Immunisierung verwendet werden soll. Die meisten Autoren vertreten die Ansicht, daß man sich bei den Staphylokokkenerkrankungen mit gutem Gewissen der käuflichen Stammvaccinen bedienen darf. Ein solches Standardvaccin ließ Wright in England durch Parke, Davis & Co. herstellen und in Deutschland ist auf Veranlassung Strubes von den Güstrower Chemischen Werken das sogenannte „Opsonogen" in den Handel gebracht worden. Diese käuflichen Vaccinen werden in sterilen, etwa 1 ccm haltenden Ampullen. abgegeben. Die von Parke, Davis & Co. hergestellten haben den Vorteil, daß sie in verschiedenen Konzentrationen vorrätig gehalten werden. In 1 ccm enthalten sie 50 bis 500 Millionen Keime. Im „Opsonogen" sind konstant 100 Millionen enthalten. Die Autovaccine wird nur dann angewendet, wenn die Konserven erfolglos benutzt wurden. Differenzen im immunisatorischen Verhalten zwischen Albus- und Aureusstämmen wurden nicht beobachtet. Nur sei bemerkt, daß Berichte darüber bestehen, daß die Albusvaccine die Staphylokokkenprozesse besser beeinflußt als die Aureusvaccine.

Was die Dosen betrifft, so findet man bei den einzelnen Autoren die verschiedenartigsten Angaben. Die Initialdosis schwankt zwischen 20—100—150 Millionen. Im allgemeinen werden geringe Dosen angewendet, bei Kindern etwa 20, bei Erwachsenen etwa 50 Millionen. Wechselmann und G. Michaelis haben Säuglinge mit 50 Millionen zu vaccinieren begonnen und sind bis zu 500 Millionen gestiegen, ohne schädigende Nebenwirkungen zu sehen. Andere Autoren, wie z. B. Bab, Wolfsohn, sind der gegenteiligen Meinung. Die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen werden von den einzelnen Autoren verschieden lang angegeben. Von täglicher Einspritzung bis zu wöchentlichen Pausen finden sich alle Uebergänge. Die meisten geben an, in Intervallen von 8—14 Tagen die Injektion zu wiederholen und richten sich in bezug auf die Höhe der Dosis nach dem klinischen Verhalten. Was die Dauer der Vaccinationstherapie betrifft, so begegnet man auch darin den verschiedenartigsten Angaben. Und es ist auch hier unmöglich, wie bei den vorhergehenden Mitteilungen, alle Autoren zu zitieren. Manche Fälle sollen bereits nach einmaliger Injektion geheilt worden sein, selbst Fälle, welche monate- oder jahrelang krank waren. Bei anderen Patienten mußte die Behandlung lange Zeit fortgesetzt werden und erwies sich zum Teil auch als vollständig erfolglos.

Als Beispiel des Vorgehens wollen wir das von Bab anführen: Er injiziert zunächst 50 Millionen Staphylokokken, darauf nach 2—3 Tagen 100 Millionen und bleibt bei dieser Dosis, wenn sich der gewünschte Erfolg einstellt, und zwar injiziert er zunächst 2—3mal wöchentlich. Erscheint der Erfolg gering, so steigert er die Dosis um je 100 Millionen bis zu 300 Millionen. Bei erfolgreicher Behandlung chronischer Furunkulose injiziert er die letzte Menge $^1/_2$ Jahr lang monatlich einmal, um Rezidive zu vermeiden. Was den

Ort der Injektion betrifft, so wird meistens unter die Haut des Rückens injiziert.

Der therapeutische Wert der Vaccine bei den verschiedenartigsten Staphylokokkenerkrankungen ist nicht derselbe. Die besten Erfolge sind bei chronischen Furunkulosen erzielt worden, und es liegt darüber eine Unzahl von Mitteilungen, besonders von amerikanischer Seite, vor. Aber auch andere Staphylokokkenerkrankungen und auch Affektionen, bei denen die Staphylokokken nur als Mischinfektionserreger eine Rolle spielen, wurden der Vaccinationstherapie unterzogen: Akne, Ekzem, Hordeolum, Sycosis non parasitaria und parasitaria. Im allgemeinen ist aber die Zahl der Heilungen bei diesen letztgenannten Erkrankungen nur eine verhältnismäßig geringe. Man hatte deshalb zu kombinierten Vaccinen bei diesen Affektionen gegriffen. Die bereits erwähnte amerikanische Firma (Parke, Davis & Co.) stellt ein Aknevaccin her, das eine Mischung von Staphylokokken und Sabouraudschen Flaschenbacillen enthält. Doch auch mit diesem Aknevaccin sind keine solchen Erfolge erzielt worden wie bei den chronischen Furunkulosen. Ganz erfolglos scheint die Vaccination bei Sycosis zu sein. Wenn auch von Wright Heilungen dieser Erkrankung beschrieben worden sind, so waren andere Autoren nicht so glücklich (Bulloch, Bab). Detre hat die Staphylokokken von mehreren Sycosisfällen isoliert und ein Vaccin hergestellt, von dem er gute Erfolge gesehen hat.

Bei der Akne haben einzelne Autoren gute Erfolge durch die Vaccination erzielt. Von diesen sollen nur folgende genannt werden: Bulloch, H. Frank, Jensen, Miller, Scherber, Strubell, Whitefielt.

Wenn man die Ergebnisse der Unzahl der Mitteilungen in kurze Sätze fassen will, so kann man es etwa folgendermaßen formulieren: Die Vaccination mit Staphylokokken bei chronischen Staphylokokken-Hauterkrankungen erweist sich als wirksam. In erster Linie sind es die chronischen Furunkulosen, die günstig beeinflußt werden. Bei Hauterkrankungen, bei welchen die Staphylokokken als Mischinfektionserreger am Krankheitsprozeß beteiligt sind, kann die Vaccination zur Unterstützung der anderen therapeutischen Maßnahmen mit herangezogen werden. Die akuten Staphylokokkenprozesse zeigen nach der Vaccination keine Besserung. Es ist durchaus statthaft, sich zur Behandlung zunächst der käuflichen Stammvaccine zu bedienen, doch ist es ratsam in Fällen, wo keine Besserung zu beobachten ist, Autovaccination zu versuchen. Die Bestimmung des opsonischen Index ist umständlich und nicht erforderlich, sie kann durch die klinische Beobachtung genügend ersetzt werden.

Unsere eigenen Erfahrungen, die sich auf zwei Jahre beziehen, sind recht günstige. Wir verwenden nur autogene Vaccine, bestimmen den opsonischen Index nicht und geben je drei zugeschmolzene Ampullen mit folgenden Mengen ab:

I. Serie 10, 25, 50 Millionen,
II. Serie 100, 200, 500 Millionen etc.

Wir schwemmen eine gut gewaschene Agarkultur mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung ab und schütteln im Schüttelapparat die Aufschwemmung wenigstens zwei Stunden. Die Zählung der Aufschwemmung nach Wright geschieht derart, daß in Wrightschen Kapillaren 1 Teil Blut und 1 Teil Natriumcitrat (1,5-proz.) und 1 Teil

Bakterienaufschwemmung aufgesogen wird. Nach gründlicher Durchmischung wird die Mischung mit einem Deckglas auf einem Objektträger sehr dünn ausgestrichen, nach Lufttrocknung mit gesättigter Sublimatlösung fixiert, gut abgespült und mit Mansons Boraxmethylenblau oder Karbolthionin gefärbt. Danach erfolgt Abtötung durch $1^1/_4$-stündiges Untertauchen in Wasser von 60°, wonach Sterilitätsproben angesetzt werden. Die Zählung der Ausstriche erfolgt, indem man in durch Ehrlichsche Quadratblenden verkleinertem Gesichtsfelde 1) die roten Blutkörperchen und 2) die Bakterien zählt. Es wird so lange gezählt, bis etwa 480 bzw. 500 rote Blutkörperchen gezählt sind. Wir rechnen 4,8 bzw. 5 Millionen rote Blutkörperchen in einem Kubikmillimeter.

Zählen wir also bei 480 Erythrocyten etwa 800 Bakterien, so enthält 1 cmm der Bakterienaufschwemmung 8000000 Bakterien, 1 ccm 8000 Millionen. Die Verdünnungen des Vaccins werden mit 0,25-proz. Phenollösung angesetzt, und zwar derart, daß 1 ccm die obenbezeichnete Bakterienmenge enthält. Wir haben uns in etwa 30 Fällen durch Fragebogen über das therapeutische Resultat vergewissert. Danach ist die Vaccinationsbehandlung speziell bei chronischen Furunkulosen als eine sicher unschädliche und in der überwiegenden Mehrzahl sehr günstig wirkende Therapie zu bezeichnen. Freilich scheint es, als ob mindestens drei Injektionen nötig seien und als ob in manchen Fällen sechs oder mehr Einspritzungen erforderlich wären, um Rezidive zu verhüten. Bei der reinen Akne sahen wir keinen besonders günstigen Erfolg.

A. v. Wassermann hat in jüngster Zeit eine Staphylokokkensalbe zur Lokalbehandlung von Staphylomykosen angegeben. Das Prinzip ist folgendes: Wässerige Extrakte aus lebenden Staphylokokken werden zur Haltbarmachung mit einer Gelatinelösung versetzt. Das Präparat „Histopin“ wird direkt auf die Haut aufgetragen. Da dieses Mittel keine Nebenwirkung hat, so kann seine Anwendung wochenlang in beliebigen Quantitäten erfolgen. Wassermann glaubt auf diese Weise zunächst eine lokale Immunität zu schaffen, der dann auch eine gewisse allgemeine Immunität folgt. Diese letztere Tatsache wurde durch die Verfolgung des opsonischen Index festgestellt. Ledermann hat über die Erfolge der Behandlung mit der Wassermannschen Staphylokokken-Extrakt-Gelatine berichtet und sie zur Behandlung oberflächlicher Staphylokokkeninfektionen der Haut empfohlen.

Andere Staphylokokken.

Es ist leicht, einen Stamm als echten pyogenen Staphylococcus zu erkennen und ebenfalls nicht schwer, von einem Stamm zu sagen, daß er nicht zu den pyogenen Staphylokokken gehört. Es ist aber recht schwer, innerhalb der nicht-pyogenen Stämme verschiedene Staphylokokkenarten aufzustellen. Gründet man die Zusammengehörigkeit auf die traubenartige Anordnung, so ist der Uebergang zu den Sarcinen fließend, und besonders schwierig bleibt dann die Unterscheidung von einer Reihe Kurzstäbchen, die vielfach in Traubenform wachsen und deren Einzelglieder eine außerordentliche Kokkenähnlichkeit haben. Nur bei gründlichem Suchen und zumal bei Anwendung des Tuschepräparats in der Ginsschen Modifikation sieht man hier und da unter den Kokken eine Stäbchenform auch bei

sicheren Reinkulturen. Das kommt beim echten Staphylococcus niemals vor. Wir haben uns daran gewöhnt zu unterscheiden zwischen: Staphylokokken, Sarcinen, Mikrokokken, Kokkobacillus. Besonders häufig finden sich die letzteren als gramnegative „Doppelkokken" oder „Staphylokokken", z. B. in der Mundhöhle, aber sie sind auch sonst gefunden worden. Der von Heyde aus einer entzündlichen Epiphysenlösung gezüchtete gramnegative, anaërobe Staphylococcus, den er selbst an einer Stelle als „Kokkenbacillus" bezeichnet, scheint mir in diese Klasse zu gehören und deshalb den Namen anaërober Staphylococcus, den er ihm gibt, nicht ganz zu verdienen. Wie weit die sonst beschriebenen anaëroben Staphylokokken — z. B. der von Veillon & Zuber (siehe bei Rist, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30) beschriebene gramnegative Staphylococcus parvulus — zu den Staphylokokken zu rechnen sind, ist schwer zu entscheiden.

Es scheint mir unberechtigt, gramnegative Kokken als Staphylokokken zu bezeichnen. Als Mikrokokken wird man jene Kokken bezeichnen können, die weder als Sarcinen, noch als Diplo-, Strepto- oder Staphylokokken zu bezeichnen sind.

Schließlich wird man als Sarcinen diejenigen bezeichnen, welche die mehr oder minder deutliche Paket- oder Viereranordnung zeigen, oder welche in ihren Haufen Formen verschiedener Größen mit eigentümlicher Lichtbrechung zeigen, und zwar in einer einigermaßen paketartigen Anordnung. Der Typus der Sarcinen ist die große gelbe Sarcine, welche außerordentlich stark Löfflerserum verflüssigt, dagegen Gelatine sehr wenig, welche ferner Lackmusmolke gewöhnlich bläut, streng aërob und in Bouillon als Bodensatz ohne Trübung wächst. Sie zeigt also reichliche und deutliche Unterscheidungsmerkmale vom Staphylococcus. Sie ist, wie erwähnt, auch durch die Komplementbindung vom Staphylococcus leicht zu unterscheiden. Der pathogene Vertreter der Sarcinenarten scheint uns der Micrococcus tetragenus zu sein, den wir in Uebereinstimmung mit einer Reihe Autoren als pathogene Sarcine ansehen.

Alles was über den typischen Pyog. aureus gesagt wurde, gilt auch für den typischen pyogenen Albus. Er unterscheidet sich weder biologisch, noch in seinem Vorkommen, noch in seiner Pathogenität vom Aureus, sondern allein durch den Pigmentmangel. Es liegt deshalb nahe, den Albus für einen Aureus zu halten, welcher durch die Einwirkung äußerer Umstände sein Pigment verloren hat. Bisher ist es indessen noch nicht gelungen, einen Aureusstamm unter völliger Erhaltung seiner sonstigen Eigenschaften dauernd in eine Albusvarietät umzuzüchten, und ebensowenig ist es gelungen, einen Albusstamm in einen Aureusstamm zu verwandeln. Eine gewisse Vorsicht ist übrigens bei diesen Versuchen insofern angezeigt, als nicht selten in demselben Abszeßeiter beide Varietäten nebeneinander vorkommen, von denen dann allerdings gewöhnlich die eine Art sich durch Mangel der Hämolysinbildung usw. als nebensächlicher Epiphyt erweist — wodurch dann gelegentlich Mischkulturen entstehen können. Man muß bisher den Staph. pyog. albus als eine vollständig selbständige Varietät ansehen, ebenso den Citreus.

Außer diesem typischen pyogenen Albus gibt es dann sicherlich noch eine große Zahl anderer Albi, deren scharfe Differenzierung indessen zurzeit deshalb noch nicht immer möglich ist, weil die Charakteristika dieser Albi gewöhnlich negativer Art sind, z. B. fehlende

Virulenz (Staph. epidermidis albus Welch), oder fehlende Toxinproduktion oder dergl. Man muß die Möglichkeit zugeben, daß solche Stämme nur degenerierte echte pyogene sind.

Eine Reihe von weißen Staphylokokken mit verschiedenen Namen führt Axenfeld auf.

Siebert beschrieb einige Albi des Haarbodens, welche von Migula Microc. scariosus und quaternus genannt worden sind, die gewisse kulturelle Unterschiede gegenüber dem typischen Albus zeigen.

Biondi beschrieb einen recht kleinen Staph. salivarius pyog. aus der Mundhöhle, E. Rosenthal einen Albus, der Milch nicht zur Gerinnung bringt, aus der Mundhöhle (siehe bei Miller).

Burchard beschrieb Harnstoffzersetzung durch den Staph. ureae liquefaciens. Aus Nasenschleim züchtete v. Besser einen von Migula Microc. saccatus genannten Albus.

Von diesen die Gelatine verflüssigenden Albusarten sind andere Albusarten verschieden, welchen die Gelatinase vollständig fehlt. Hierher gehört z. B. der Passetsche Staph. cereus albus, der im Eiter gefunden wurde, der auf Kartoffeln grauweißlich wächst und auf der Gelatine nur in kleinen Kolonien erscheint. Hierher gehört ferner der Microc. cumulatus tenuis, den v. Besser sehr häufig im Nasenschleim fand. Biondi fand im Speichel eines Kranken den Coccus salivarius septicus, der im Gelatinestich körnig wächst und keine Neigung zu Oberflächenwachstum zeigt. Er tötet Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen bei subkutaner Injektion unter dem Bilde einer Sepsis in 4—6 Tagen. Heim fand einen Microc. vesicae dauernd in einem saurem Cystitisharn. Dieser Staphylococcus brachte Milch nicht zur Gerinnung und bildete in Bouillon viel Säure.

Unter den für die menschliche Pathologie interessanten Aurei, welche wesentlich Differenzen vom typischen pyogenen Aureus zeigen, seien folgende Arten erwähnt: der sogenannte Microc. der Aleppobeule. Im Blute von Aleppobeulenkranken von Ducleaux 1884 gefunden, von Chantemesse 1887, Heydenreich Petersburg 1888 bestätigt. Die Größendifferenzen in den Angaben von Ducleaux (weniger als 1 μ) und Heydenreich (0,85 bis 2 μ) sind beträchtlich. Das Pigment ist schwach und von lackartigem Glanze. Ist für Kaninchen, Hühner, Schafe, Hunde und Pferde pathogen und erzeugt da Geschwüre.

E. Klein züchtete den erwähnten Staph. haemorrhagicus, der geringe Farbstoffbildung und Säuerung in der Bouillon zeigte. Auffällig war seine starke Pathogenität für Meerschweinchen. Er stammte aus Hautblasen von 3 Leuten, welche kranke Schafe abgehäutet hatten.

Als Microc. ascoformans wurde von Johne eine sehr wenig verflüssigender Staphylococcus beschrieben, der die Ursache des Mykofibroms der Pferde (Botryomykose, Bollinger) sein sollte und der ebenfalls sehr pathogen für Meerschweinchen war, im übrigen aber weitgehende Aehnlichkeit mit dem Staph. pyog. aur. hat. Er tritt im Tierkörper in Form einzelner größerer Haufen auf. Kitt schreibt: „Der einzelne Körnerhaufen oder Kugelrasen, für sich 5—10, ja 100 μ im Durchmesser haltend, hat glänzende scharfe Konturen... Der Inhalt solcher Kapseln ist granuliert, d. h. er besteht aus

ca. 1 μ kleinen, vollständig runden Körnchen vom Charakter der Mikrokokken."

Einen die Gelatine nicht verflüssigenden, ockergelben Staphylococcus züchtete E. Rosenthal aus der Mundhöhle (Microc. ochraceus Rosenthal nach Migula). Nach den Angaben Migulas soll derselbe zwar nicht Gelatine, wohl aber das Blutserum, wenn auch langsam verflüssigen. Wenn sich dies bestätigen sollte, so wäre das ein Coccus, der keine Gelatinase, wohl aber tryptisches Ferment produziert; Lab scheint er nicht zu bilden.

Ein nicht verflüssigender Staphylococcus von etwas anderem Farbenton ist der Passetsche Staph. cereus flavus, aus Abszeßeiter gezüchtet. Er bildet auf der Gelatineplatte kleine wachstropfenähnliche Kolonien. Sein Farbstoff ist nach Migula völlig unlöslich in den gewöhnlichen Lösungsmitteln. Tierpathogen ist er nicht.

Einen wieder etwas anderen Farbenton, nämlich schwefelgelben, hat der verflüssigende Staph. pyog. citreus, den Passet aus Eiter gezüchtet hat. Er unterscheidet sich von dem typischen Aureus nur durch die Farbe des Pigmentes.

Einen „roten" Staph. scarlatinus beschreibt Migula; er stammte vermutlich aus Kot.

Ein weiterer roter Staphylococcus ist der Micro. haematodes, den Babes als Ursache des roten Schweißes fand.

Nicht auf Gelatine züchtbar ist der Microc. pyogenes tenuis, den Rosenbach zweimal züchtete, der nach Wurtz S. 332 in einem Hirnabszeß und der auch sonst noch einige Male gefunden worden ist. Neumann hält ihn allerdings für identisch mit dem Pneumococcus, welcher Anschauung sich indessen seine Referenten nicht anschließen. Er wächst auf Agar in glashellen Kolonien.

Weichselbaum beschrieb einen Staph. endocarditidis rugatus, der nur bei Bluttemperatur und auch da noch spärlich wächst. Die Kolonien zeigen nach 2—3 Tagen eine Runzelung, welche durch eine zähe Haut bedingt ist. Die pathogene Wirkung auf Tiere ist auffallend ungleichmäßig.

Ein kurzes Referat über einen von Abram gezüchteten neuen Micrococcus aus Blut bei einem Lymphadenomkranken findet sich Hyg. Rundschau 1899.

Einen grampositiven anaëroben Staphylococcus, der allerdings nicht gerade in Traubenform wächst, beschrieben Veillon, Menge und Krönig (Micrococcus foetidus).

Literatur.

Abram, ref. Hyg. Rundschau, **1899**.
Almquist, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 28, **1898**.
Almy, ref. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1899**, S. 556.
Altmann, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, **1909**.
Altmann & Blühdorn, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 57, **1910**.
Amersbach, Zeitschr. f. Geburtshilfe etc., **1912**.
Appel, Inaug.-Diss., Berlin **1901**.
Arens, Arch. f. Hyg., Bd. 21, **1894**.
Axenfeld, Bakteriologie in der Augenheilkunde, **1907** (Jena).
Azua & Mendoza, Congrès, Paris **1900**.
Bab, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 6.
Babes, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 5 u. 20.
Bail, Arch. f. Hyg., Bd. 30 u. 32.
— Zeitschr. f, Hyg. etc., Bd. 30.

Bail, O. & Weil, E., Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 9.
— — ebd., Nr. 14.
— — ebd., Nr. 27.
Ballner & Reibmayr, Arch. f. Hyg., Bd. 64.
Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykologie, Braunschweig 1890.
Beck, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 37, 1901.
Beck & Schultz, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 23, 1896.
Becker, Deutsche med. Wochenschr., 1883.
Béco, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, S. 260, 1901.
Beitzke, Verhandl. d. pathol. Ges., Bd. 2, 154, 1904.
Bertarelli, ref. Hyg. Rundschau, 1901, S. 522.
Binaghi, ref. Baumgartens Jahresbericht, 1900.
Binda, ebd., 1897.
Biondi, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 2.
Blum, F., Münch. med. Wochenschr., 1893 u. 1894.
Bockhardt, ref. Baumgartens Jahresberichte, 1902.
Bonome & Bordone-Uffreduzzi, ebd., 1898.
Bordet & Courmont, Acad. d. sc., 1891.
Bosc, ref. Baumgartens Jahresbericht, 1900.
Bossi, ebd., 1898.
Brieger & Fränkel, Berl. klin. Wochenschr., 1890.
Bruck & Hidaka, ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., I. Abt., Bd. 48, 1911.
Bruck, Michaelis & Schultz, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 50, 1905.
Büdinger, ref. Lubarsch-Ostertag Ergebnisse, 1896.
Bujwid, Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, 1888.
Burchard, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 1901,
Bürgi, Inaug.-Diss. Bern, 1905.
Burginsky, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen, I, Braunschweig 1891/92.
Cacace, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 1901.
Calmette & Petit, ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, 1909.
Canon, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 40, 1895.
Cantani jun., Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 36, 1901.
Cedercreutz, Recherch. d'un coccus polymorph. etc., Paris, Steinheil, 1901.
Charrin & Desgraz, ref. Malys Jahresberichte, Bd. 28, 1898.
Claude, ref. Baumgartens Jahresbericht, 1896.
Coenen, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 60, 1908.
Concornotti, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 26, 492.
Crisafulli, ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 12, 1896.
Daibler, ref. Baumgartens Jahresber., 1900.
Davidsohn, Virch. Arch., Bd. 150.
Deelemann, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 13, 397.
Denys & van de Velde, La Cellule, T. 11.
Deslongchamps, Le staphylocoque pyogène, Thèse, Paris, Steinheil, 1897.
Döderlein, Das Scheidensekret usw., Leipzig 1892.
Dorst, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 20, 1896.
v. Drigalski & Conradi, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 39, 1902.
Dudgeon, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 42, 1909.
Dudgeon & Sargent, ebd., Bd. 41, 1908.
Duflocq, Leç. sur les bact. path., Paris, Masson 1897.
Ehrlich, Münch. med. Wochenschr., 1896.
Eijkman, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig. Bd. 29, 1901.
Elsner, Deutsche med. Wochenschr., 1902, S. 513.
Emmerling, ref. Baumgartens Jahresbericht, 1897.
Epstein, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 24, 1897.
Eraud & Hugounenq, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 10.
Fabris, ref. Maly Jahresberichte, Bd. 29, 1899.
Faveran, ref. Baumgartens Jahresberichte, 1896.
Fermi, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, 1890.
— ebd., Bd. 23, 1898.
— Arch. f. Hyg., Bd. 14, 1892
Ferri, ref. Lubarsch-Ostertag Ergebnisse, 1896.
Ficker, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 29.
Fischl, ref. Hyg. Rundschau, 1901, S. 68.
Flexner, S., ebd., 1900, S. 25.
Flügge, Die Mikroorganismen, 3. Aufl.
Fränkel. C. & Baumann, Münch. med. Wochenschr., 1905.

Fränkel, E. & Krause, F., Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 39, **1902**.
Fuhrmann, Vorlesungen über Bakterienenzyme, Jena **1907**.
Garrè, Beitr. f. klin. Chir., Bd. 10, **1893**.
Ghon & Preyss, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32.
Gins, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 52, **1909**.
Gougerot, Bull. soc. hôpit. d. Paris, **1909**, Nr. 5.
Grawitz & de Bary, Virch. Arch., Bd. 108.
Green, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, **1901**.
Grips, ref. Deutsche tierärztliche Wochenschr., **1902**, S. 224.
Guttmann, Deutsche med. Wochenschr., **1896**.
Haertl, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 42, **1909**.
Hagaschi, Gräfes Arch., Bd. 76, **1910**.
Hailer, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, **1910**.
Halban, Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wiss. Wien, Bd. 105, **1896**.
Hallopeau, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**.
Hanel, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 26, H. 2.
Harrison, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, **1901**.
Hess, O., Der Formaldehyd, 2. Aufl., Marburg **1901**.
Heyde, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 68, **1910**.
Heydenreich, Petersburg **1888**.
Heyn & Rovsing, ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 3, **1887**.
Hirz & Delamare, ref. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 14, 588.
Hoche, Arch. f. Psychiatrie, Bd. 32, **1899**.
Hoke, E., Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 50, 541—552, **1905**.
Hugounenq & Doyon, ref. Malys Jahresber., Bd. 28, **1898**.
Idelsohn, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 26, **1899**.
Jadassohn, ref. Baumgartens Jahresbericht, **1895**.
Jadassohn & Frédéric, ebd., **1895**.
Jensen, Lubarsch-Ostertag Ergebnisse, **1899**.
Jochmann, G., Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 16, 76, **1906**.
de Jong, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**.
Jordan, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 7.
Arch. f. klin. Chir., Bd. 42.
— Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 35.
Josias & Netter, ref. Baumgartens Jahresber., **1895**.
Jung, Zeitschr. f. Geburtshilfe etc., Bd. 64, **1909**.
Kabrhel, Arch. f. Hyg. etc., Bd. 10, 387.
Kanthack, ref. Baumgartens Jahresber., **1891**.
Karlinsky, ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., I. Abt., Bd. 7.
Kaufmann, Arch. f. Dermatol. u. Syphil., Bd. 49, **1899**.
Kayser, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 40, S. 21, **1902**.
Kirstein, ebd., Bd. 39, **1902**.
Kitt, Bakterienheilkunde, 3. Aufl., Wien **1899**.
Klein, E., ref. Hyg. Rundschau, **1900**, S. 474.
Kleinschmidt, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 3, 516, **1909**.
Klopstock & Bockenheimer, Arch. f. klin. Chir., Bd. 77, **1904**.
Koch, J., Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 58, **1908**.
Koch, ref. Baumgartens Jahresber., **1891**.
Kocher & Tavel, Vorlesungen über chirurgische Infektionskrankheiten, Basel-Leipzig **1895**.
Kolle & Otto, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 41, **1902**.
Kossel, H., ref. Malys Jahresbericht, Bd. 28, **1898**.
Kostanetzki, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 31, **1902**.
Krassawitzky, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 46, **1910**.
Kraus, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, **1907**.
Kraus, R., Wien. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 3 u. **1902**.
Kraus & Lipschütz, Zeitschr. f. Hyg. etc., **1904**.
Kraus & Löw, Wien. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 5.
Kraus & Ludwig, St., Wien. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 15.
Krausz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, **1901**.
Krogius, Recherch. bactériol. etc., Helsingfors **1892**.
Kromayer, Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 12, **1901**.
Kronacher, Aetiologie etc. der eiterigen Entzündungen, Jena **1890**.
Krönig, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, V. Bd. 31.
Krüger, E., Desinfektion III, **1910**, S. 456.
Kühnau, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 25, **1897**.

Kutscher & Konrich, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 48, 1904.
Laehr, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 3.
Lafar, Technische Mykologie, 2. Aufl.
Landsteiner, Wien. klin. Wochenschr., 1897.
Landsteiner & v. Rauchenbichler, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 1, 439, 1909.
Lauber, J., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 56, 1910.
Leber, Entzündung, 1891.
Lembke, Beiträge zur Kenntnis der Verhältnisse zwischen Alkaleszenz, Acidität usw., Bd. 26 u. 29, Berlin, Hirschwald, 1899.
Leo, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 44, 1909.
Levaditi, Congrès internat., 1900.
— Mastzellenleukocytose, Paris, Naud, 1902.
Levy, E., Ueber die Mikroorganismen der Eiterungen usw., Leipzig 1891.
Leweck, Zieglers Beitr., 1889.
Lexer, Lehrb. d. allg. Chir., Bd. 1, 1904.
v. Lingelsheim, Aetiologie u. Therap. d. Staph.-Infektionen, Berlin-Wien 1900.
Loeb, A., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1902.
Lohr, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 11.
Lop & Monteux, Münch. med. Wochenschr., 1898.
Lossen, Inaug.-Diss., Heidelberg 1899.
Lubarsch, Ergebnisse, 1898.
Lübbert, Biolog. Spaltpilzuntersuchung, Würzburg 1886.
Lubenau, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901.
Lucet, ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 10 u. Bd. 8, 1892.
Marté, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., Bd. 48, 1911.
Matzuschita, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 35, 1900.
Menge & Krönig, Bakt. weibl. Genitalkanal., Leipzig, Georgi, 1897.
Metschnikoff, Ann. Pasteur, T. 24, 1910.
Meunier, ref. Maly Jahresber., Bd. 28, 1898.
Michaelis, G., Versamml. deutscher Naturf. u. Aerzte, Königsberg 1910.
Migula, Syst. d. Bakt., Jena, Fischer, 1897.
Moro, ref. Baumgartens Jahresber., 1900.
Morris, ebd., 1897.
Mosny & Marcanom, ebd., 1894.
Müller, F., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 1899.
Müller, G., Ueber Agglutinine normaler Tiersera, Inaug.-Diss. Bern, 1901.
Müller, Kurt, Münch. med. Wochenschr., 1893.
— Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 15.
Müller, O., Deutsche med. Wochenschr., 1900.
Müller, P. Th., Sitz.-Ber. d. Wien. Akad. d. Wiss., Bd. 115, Abt. III, Mai 1906.
Muskatello & Ottavaniano, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, 1902.
Nakanishi, ebd., Bd. 30, 1901.
Neisser, M., Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 22, 1896.
Neisser, M. & Wechsberg, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 37.
— — Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 36, 1901.
— & Guerrini, Arb. a. d. Königl. Inst. f. experim. Therapie (Fischer, Jena), H. 4, 1908.
Neufeld in Kraus-Levaditi, Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 2 u. Ergänzungsbd. 1.
Neumann, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 40, S. 133, 1902.
Nicolas & Lesieur, Sem. méd., 1901.
Nikolas, Arch. méd. expér., 1896.
Nocard, Les maladies microb. des animaux, Paris, Masson, 1886.
Nöggerath, Charité-Annal., Bd. 32.
— Therapeutische Monatshefte, 25. Jahrg., Aug. 1911.
Nötzel, Arch. f. klin. Chir., Bd. 80, 1906.
Nuttal, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 1895.
Oberdieck, Inaug.-Diss. Göttingen, 1888.
Olitzky, Inaug.-Diss., Bern 1891.
Oppenheimer, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 59, 1911.
Ott, Münch. med. Wochenschr., 1900.
Ottaviano, Inaug.-Diss., Göttingen 1888.
Otto, Centralbl, f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 34, 1903.
Ottolenghi, Desinfektion IV, 1911, S. 65.
Paul & Prall, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, 1907.
Penzoldt, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakologie, 1890.
Petersen, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 19.

Petruschky, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 7, 1890.
Polano, Habilitationsschr., Würzburg 1904.
Poppe, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, 1910.
Pribram & Russ, Handb. Kraus-Levaditi, Bd. 2, 224.
Prochoska, Virch. Arch., Bd. 164, 1901.
Prochownik & Späth, ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 6.
Pröscher, Deutsche med. Wochenschr., Nr. 11, 1903.
— Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31, 1902.
— ebd., Bd. 34, 1903.
— ebd., Bd. 37, 1904.
Ransome & Foulerton, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 29, 1901.
Raoul-Deslongchamps, Thèse, Paris, Steinheil, 1897.
Raubitschek & Russ, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, 1909.
Reiter, Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 34; 1911, Nr. 27.
Ribbert, Die pathol. Anatomie etc. der durch den Staphyloc. etc., Bonn 1891.
Rieder, Münch. med. Wochenschr., 1898.
v. Rigler, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 30, 1901.
Roger & Josué, Presse médic., 1897, Nr. 21.
Rosenbach, J., Wiesbaden 1884.
Rosenthal, Inaug.-Diss. Berlin, 1893.
Rovsing, Blasenentzündungen, Berlin 1890.
Rubner, Arch. f. Hyg., Bd. 16.
Rubritius, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 66, 1910.
Sabouraud, Arch. de méd. des enfants, 1898.
Sahli, ref. Lubarsch-Ostertag, 1896.
Saito, J., Desinfektion I, 1909.
Salzwedel & Elsner, Berl. klin. Wochenschr., 1900.
Saul, Hyg. Rundschau, 1900.
Schenk-Austerlitz, ref. Hyg. Rundschau, 1899.
Schenk & Lichtenstern, ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 31.
Schepilewsky, ebd.. I. Abt., Bd. 25, 1899.
Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder, Jena 1896.
Scheuerlen, ref. Steinhaus.
Schlesinger, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 44.
Schmidt & Aschoff, Pyelonephritis, Jena 1893.
Schultz & Ritz, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 54, 1910.
Schur, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiolog., Bd. 3, 1/3.
Sgambati, ref. Baumgartens Jahresber., 1900.
Silvestrini, ebd., 1898.
Solowieff, ebd., 1897.
Sozewitsch, ebd., 1899.
Steinhaus, Die Aetiologie der akuten Eiterungen, Leipzig 1889.
Sternberg, ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 3, 1887.
Stilling, Anilinfarbstoffe als Antiseptica, Straßburg 1890.
Strelitz, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 11, 1889.
Strubell, Versamml. deutscher Naturf. u. Aerzte, Dresden 1907.
— Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 19, 1909, Nr. 6, 1911, Nr. 21.
Thiele & Wolf, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 55, 1899.
— — Arch. f. Hyg., Bd. 34.
Thomassen, ref. Baumgartens Jahresber., 1900.
Traugott, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 14, 1893.
Tuffier, ref. Baumgartens Jahresber., 1895.
Uhthoff & Axenfeld, Beiträge zur patholog. Anatomie usw., Leipzig 1896.
Unna, Congr. internat., Paris 1900.
Veiel, Münch. med. Wochenschr., 1904.
Veillon & Zuber, s. bei Rist, Centralbl. f. Bakt., Bd, 30.
van de Velde, La Cellule, 1894.
— Presse médic., 1900, Nr. 1.
— Handbuch der Serumtherapie etc. von Wolff-Eisner, München 1910, S. 124.
— Annal. Pasteur, T. 10.
Volk & Lipschütz, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 46, 1904.
v. Wassermann, A. & Ledermann, Med. Klinik, 1911, Nr. 13.
Weichardt, Münch. med. Wochenschr., 1906, S. 379.
Weichselbaum, ref. Baumgartens Jahresber., 1889.
Wechselmann & Michaelis, Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 30.

Weis, Inaug.-Diss,, Berlin 1901.
Weiss, ref. Centralbl. f. allgem. Pathologie und pathol. Anatomie, 1901, S. 780.
Weyl (s. auch Wurtz), ref. Baumgartens Jahresber., 1899.
White, ref. Baumgartens Jahresber., 1899.
Winterberg, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 29, 1898.
Wirgin, Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 40, 1902.
Wittlin, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 2.
Wolf, S., ref. Baumgartens Jahresber., 1896.
Wolfsohn, Handbuch der Serumtherap. etc. von Wolff-Eisner, München 1910.
— Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 49.
— ebd., 1909, Nr. 22.
Wokenius, ref. Baumgartens Jahresber., 1899.
Wright, Lancet, 1902.
— Studien etc. Deutsche Uebersetzung, Jena, G. Fischer, 1909.
Wright & Windsor, Journ. of Hyg., Cambridge, 1902, Vol. 2.
Wurtz, Précis. de bactériol. clinique, Paris 1897.

V.

Mittelmeerfieber.

Von

J. W. H. Eyre, M. D., F. R. S. Edin.,

Director of the Bacteriological Department of Guy's Hospital, London

Mit 8 Figuren und 6 Kurven im Text.

I. Geschichtliches.

Definition. Man kann das Mittelmeer- oder Maltafieber als eine spezifische Septikämie bezeichnen, die durch Infektion mit dem Micrococcus melitensis verursacht wird und welche an gewissen Orten endemisch auftritt. Der Krankheitsverlauf ist subakut oder chronisch, von unbestimmter Dauer und kann sich über Monate, ja sogar Jahre erstrecken. Das Maltafieber wird durch das Fehlen konstanter Symptome (mit Ausnahme des kontinuierlichen, intermittierenden oder remittierenden Fiebers) charakterisiert und zeigt eine ausgesprochene Tendenz zu Rezidiven, wobei die im Beginn aufgetretenen Symptome mit unverminderter Heftigkeit sich wieder einstellen. Es kommt meist zu einer Neuritis, die auf Toxinwirkung zurückzuführen ist; Komplikationen, wie Synovitis, Parotitis und Orchitis, werden nur selten vermißt.

Geschichtliches. Die Krankheit ist erst seit weniger als einem halben Jahrhundert als besonderes Leiden bekannt und seither genauer studiert worden, trotzdem Hughes die Vermutung ausgesprochen hat, daß sie bereits in den „hippokratischen Epidemien" angegeben sei. Boileau, Marston und Duffey beschrieben die Krankheit zwischen 1865 und 1872 unter verschiedenen Namen in den „Army Medial Reports". Kurz nachher legte Veale in derselben Zeitschrift besonders Gewicht auf die bestimmte und spezifische Charakterisierung der Krankheit, aber erst 1887 konnten die Versuche von Bruce, welche als Endresultat die Isolierung des Micrococcus melit. zur Folge hatten, den Erreger dieser Infektionskrankheit feststellen. Hughes bestätigte und erweiterte die Beobachtungen von Bruce. 1897 stellte Wright die Agglutinationsprobe mit dem Serum von Kranken an und vereinfachte auf diese Weise die Krankheitsdiagnose. Da noch viele Punkte in bezug auf das Maltafieber in Dunkel gehüllt waren, so wurde 1904 eine britische Kommission eingesetzt, um das Thema genau zu studieren: dieselbe hat sieben Berichte publiziert, in welchen viele sehr wichtige Beobachtungen niedergelegt sind.

Nomenklatur. Die verschiedenen Namen, unter welchen die Krankheit figurierte, sind fast so zahlreich wie die verschiedenen Symptome, welche in den einzelnen Fällen beobachtet wurden. Wegen der Aehnlichkeit des Mittelmeerfiebers mit Typhus nannten die früheren Forscher die Krankheit Typhus intermittens, Typhus recurrens, typhöses Malariafieber oder Typhomalariafieber; andere Autoren, indem sie die Typen des Fiebers als maßgebend betrachteten, bezeichneten sie als einfache Febris remittens oder einfaches kontinuierliches Fieber und auch wieder, indem die klinischen Bilder in den Vordergrund gestellt wurden, als Febris suderalis, gastrisches oder remittierendes Gallenfieber. Die Fälle, welche sich sehr in die Länge zogen, wurden Mittelmeerphthisis benannt. Andere lokale Namen waren: Kretisches Fieber, Cyprusfieber, Gibraltar- oder Rockfieber, Malta-, Mittelmeer- und Neapolitanisches Fieber.

In den letzten Jahren hat man eher die Neigung gezeigt, einen oder den anderen von zwei Lokalnamen für die Krankheit anzuwenden und sie entweder Maltafieber oder Mittelmeerfieber zu nennen: die Bezeichnung ist von dem „Royal College of Physicians“ in London in die offizielle „Nomenclature of Diseases“ aufgenommen worden.

Nichtsdestoweniger deutet diese Benennung auf die Annahme einer begrenzten Krankheitsverbreitung, was aber durchaus irrig ist. Deshalb haben neuerdings italienische Forscher die Krankheit mit dem Namen Brucesche Septicaemia (Setticemia di Bruci) belegt; nach der Meinung des Verfassers dieses Abschnittes wäre der Name: Septicaemia Micrococcus melitensis viel bezeichnender, indem dadurch die Art der Krankheit und der Krankheitserreger zu gleicher Zeit angegeben wären. Die französische Akademie hat den Namen Mittelmeerfieber angenommen, gleichzeitig aber das wissenschaftliche Synonym „Melitococcie“ zugelassen.

Geographische Verbreitung. Seitdem die modernen und exakteren Untersuchungsmethoden und insbesondere die Agglutinationsprobe auch bei dieser Krankheit angewandt worden sind, konnten die Grenzen ihrer geographischen Verbreitung, die, wie früher angenommen, auf das Gebiet des Mittelmeeres sich beschränken sollten, erheblich erweitert werden.

Zwei Krankheitsfälle (abgesehen von Laboratoriumsinfektionen) sind angeblich von Mangin und Bruce in England beobachtet worden, aber in beiden Fällen sind die Beweise nicht überzeugend.

Nach Hughes wird das Auftreten des Fiebers durch die mittlere jährliche atmosphärische Temperatur bestimmt: z. B. trifft man in der Nordhemisphäre die Krankheit in endemischer Form erst ungefähr bei der 12°-C-Isotherme (55° F). Weiter nördlich begegnet man nur importierten Fällen. Von der 12°-C-Isotherme an nimmt die Krankheit an Intensität zu bis zu der 16°-C-Isotherme (68° F), wo man sie vollständig fest eingebürgert findet. Für die südliche Hemisphäre hingegen trifft diese Beobachtung nicht zu.

Folgende Liste enthält die Orte, aus denen authentische Fälle gemeldet worden sind:

Europa:
Frankreich: Saint Martial.
Griechenland: Athen, Nauplia, Plataea, Cephalonia (Argostolia), Korfu, Kreta.
Italien: Ancona, Arrica, Benevento, Campobasso, Caserta, Cittanova, Fermo, Livorno, Neapel, Padua, Pisa, Rom, Stiava, Terano.
Mittelmeer: Balearische Inseln (Mahon), Candia, Korsika (Ajaccio), Cyprus, Gozo, Malta, Sardinien, Sizilien (Catania, Messina, Palermo, Syrakus).
Oesterreich: Triest.
Spanien: Gibraltar, El Ciego.
Türkei: Konstantinopel, Salonika, Smyrna.

Asien:
Arabien: Aden.
Assam: Tezpur.
China: Hongkong, Shanghai.

Indien: Agra, Allahabad, Bombay, Bundelkband, Kalkutta, Choabattea, Delhi, Ferozepore, Jalandhar, Ihelum, Lahore, Lucknow, Mian Mir, Multan, Nowshera, Rawalpindi, Secunderabad, Simla, Subathu, Swat Tal, Umballa.
Palästina: Jerusalem, Beyrut.

Afrika.
Nordafrika: Aden, Alexandrien, Algier, Kairo, Cape Bon, Gouletta, Massana, Port Said, Suakim, Tunis.
Zentralafrika: Französisch Congo, Nigeria, Sudan, Uganda.
Südafrika: Basutoland: Leribe, Maseru, Mohalieshoek.
Kapkolonie: Barkly West, Beaufort West, Clan, William, Griquatown, Hanover, Hopetown, Ken-Hardt, Kimberley, Murraysburg, Pearston, Petrusville, Prieska, Richmond, Steytlerville, Somerset East, Upington.
Native Provinces: Hay, Maclear, Boshof, Fauresmith, Ficksburg, Koffyfontein, Luckhoff, Philippolis, Reddersburg, Senekal, Springfontein, Vrede, Wepener.
Transvaal: Barberton, Bocksburg, Dordrecht, Johannesburg.
Betschuanaland: Gaberones.
Rhodesia: Bulawayo.
Zanzibar.

Amerika.
Nordamerika: Mississippital.
Südamerika: Brasilien, Montevideo, Venezuela.
Westindien: Kuba, Puerto Rico.
Pazifischer Ozean: Fidschi-Inseln, Philippinen (Manila).
Atlantischer Ozean: Kanarische Inseln.

II. Micrococcus melitensis.

1. Morphologie und allgemeines Verhalten.

Der Micrococcus melitensis (vel Brucei) ist vielleicht der kleinste bekannte Coccus und wird im hängenden Tropfen als sehr kleiner sphärischer Coccus, nicht über 0,4 μ im Durchmesser, oder als etwas längliche Zelle, 0,4 μ : 0,3 μ messend, in Mono- oder Diploform, seltener in kurzen Ketten zu 4 beobachtet. In gefärbten Präparaten sieht er noch kleiner aus (Fig. 1); der einzelne Coccus mißt durchschnittlich 0,3 μ (Bruce, 0,33 μ). In 1—2 Wochen alten Bouillonkulturen findet man häufig längere Ketten von 10—14 Gliedern; dieselben sind nicht fest zusammengefügt und werden deshalb nie in gefärbten Präparaten gesehen. Viele Autoren beschreiben eine bacilläre Form des Microorganismus (die Länge beträgt dann das zwei- bis vierfache der Breite), welche am häufigsten in älteren Gelatinekulturen bei Zimmertemperatur vorkommen soll; sie nennen diese Form „Coccobacillus". Noch andere Forscher halten den Mikroorganismus für einen echten Bacillus. Diese Behauptungen basieren, wie es scheint,

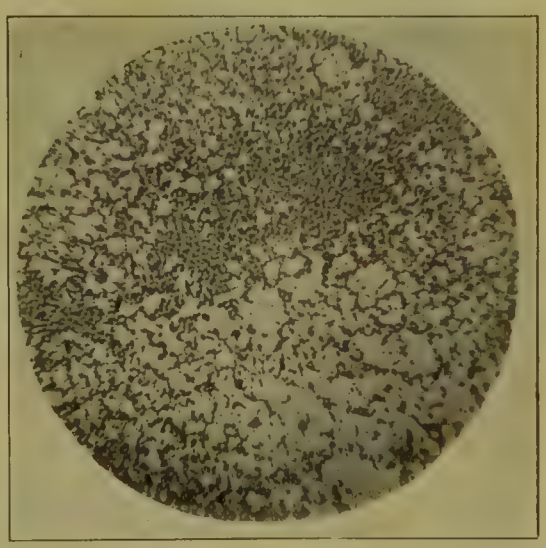


Fig. 1. Micrococcus melitensis (aus 3 Tage altem Glyzerinagar gezüchtet). Vergr. 1000-fach.

auf Bildern, welche zuweilen in gefärbten Präparaten aus sehr alten Kulturen gesehen werden und welche nach Verfasser auf ganz andere Weise zu erklären sind, d. h. diese sogenannten bacillären Formen gehören zu der einen oder anderen der folgenden zwei Klassen:

1. Längliche Kokken, die in der Zweiteilung begriffen sind, wobei aber die Trennung noch nicht vollendet ist. Man findet diese Formen in gefärbten Präparaten von jungen Kulturen (nicht im hängenden Tropfen, da in diesem Falle der noch verbindende Protoplasmastrang unsichtbar bleibt). Sie können leicht erzielt werden, wenn man das Deckglaspräparat sehr langsam trocknen läßt (in etwa 10—15 Minuten), mit schwacher Thioninblau- oder Gentianaviolettlösung färbt und nach dem Auswaschen nochmals langsam trocknet. In einem solchen Deckglaspräparat sieht man jede Form des Micrococcus, von dem Diplococcus und der bipolar gefärbten Zelle bis zu der gleichmäßig gefärbten, zylindrischen Form mit abgerundeten oder ovalen Enden, welche Coccobacillus oder ovoider Bacillus genannt worden ist. Ein Kontrollpräparat von derselben Emulsion, schnell über der Flamme getrocknet, fixiert, gefärbt, gewaschen und nochmals getrocknet, zeigt nichts als Kokken und Diplokokken; die raschere Zusammenziehung des Protoplasmas genügt, um den Verbindungsstrang zu zerstören (Fig. 2).

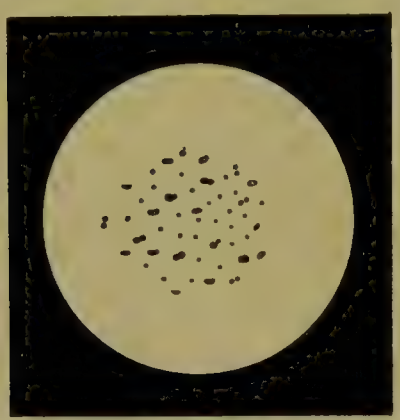


Fig. 2.
Sogenannte „bacilläre“ Formen.

Fig. 3.
Involutionsformen. Aeltere Kartoffelkultur.

2. Echte (aber lebende) Involutionsformen, von unregelmäßiger Gestalt und Größe, welche der zylindrischen Form des typischen Vertreters sehr ähnlich sind, aber auch häufig sich als verzerrte, ovale und birnenförmige Formen darbieten; letztere Gebilde trifft man nur in alten Kulturen oder in Kulturen auf Nährböden mit ungeeigneter Reaktion an; man findet z. B. bei Streptokokkenkulturen ähnliche Verhältnisse (Fig. 3). Kapsel- und Sporenbildung sind nie beobachtet worden.

2. Beweglichkeit, Geißeln.

Der Micrococcus melitensis ist unbeweglich und besitzt keine Geißeln. Im hängenden Tropfen zeigt der Mikroorganismus sehr kräftige Brownsche Bewegung (Molekular- oder Vibrationsbewegung), aber die echte Beweglichkeit, d. h. die Fortbewegung der einzelnen Individuen von einem Teil des Gesichtsfeldes zum anderen, fehlt vollständig. Gordon will Flagellen gesehen haben, als er Deckglaspräparate aus alten Kulturen nach der modifizierten van Ermengem-

schen Methode darstellte, die in einer Anzahl von ein bis vier bei der Mehrzahl der Kokken vorhanden waren: aber andere Beobachter, einschließlich Durham, Zammit und den Autor, haben die Richtigkeit seiner Beobachtungen bezweifelt.

3. Färbbarkeit.

Der Micrococcus läßt sich mit allen gewöhnlichen basischen Anilinfarben färben: Methylenblau, Fuchsin und Neutralrot geben die besten Resultate; er entfärbt sich nach Gram und behält nur die Kontrastfarbe.

4. Kulturelles Verhalten.

Der Micrococcus melitensis ist ein langsam wachsender Mikroorganismus; wenn die Reaktion der Nährböden nicht ganz geeignet ist, kann es sogar 3—4 Tage dauern, bevor ein makroskopisch sichtbares Wachstum stattfindet. Das Reaktionsoptimum ist + 2 (Eyresche Skala), jedoch ist + 10 ganz genügend für gewöhnliche Zwecke: die Extreme sind — 10 und + 15. Das Temperaturoptimum liegt bei 37° C; es findet aber Wachstum, wenn auch nur ein langsames, bei Zimmertemperatur und bei 42° C statt. Unter 6° C und über 45° C hört das Wachstum auf. Der Coccus ist aërob, kann aber auch anaërob wachsen. (Wenn nicht anders angegeben, stammen alle beschriebenen Eigenschaften von aëroben, bei 37° C gehaltenen Kulturen von + 8 Reaktion.)

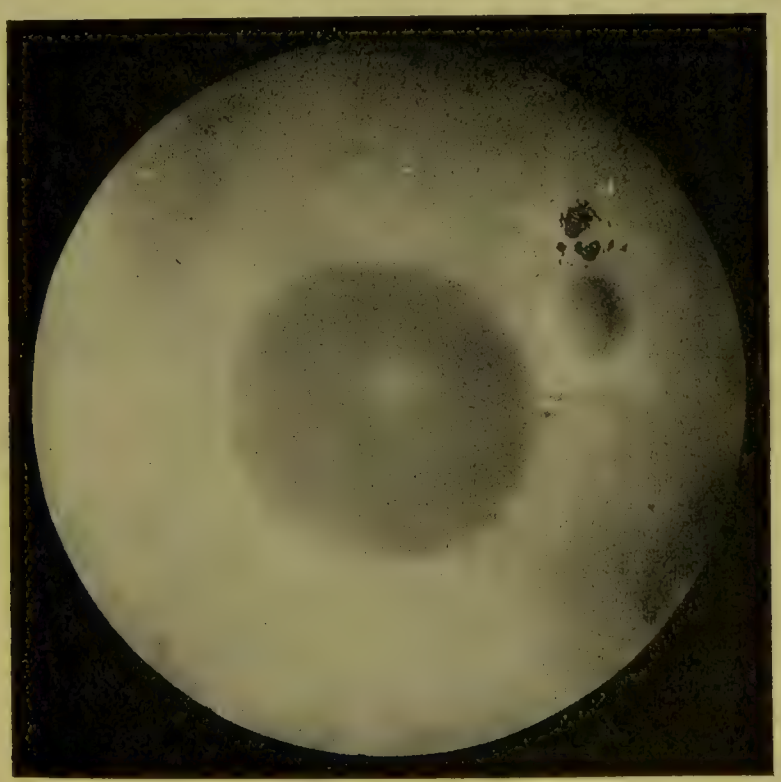


Fig. 4. Kolonie von M. melitensis auf der Oberfläche von Agar. Vergr. 30-fach.

Agarplatte. Nach 24—36 Stunden sieht das Oberflächenwachstum auf dicht gewachsenen Platten wie Mattglas aus und kann gewöhnlich nur mit der Drittelzoll-Linse, selten mit unbewaffnetem

Auge, gesehen werden. Nach 48—72 Stunden sind diskrete Kolonien, kleinen Wassertropfen ähnlich, sichtbar. Die Größe der Kolonien steht im umgekehrten Verhältnis zu ihrer Anzahl auf der Platte: wenn in mittlerer Anzahl — etwa 100 — vorhanden, können sie in acht Tagen einen Durchmesser von 1,5 mm erreichen. Wenn zwei bis zehn Kolonien auf einer Platte vorhanden sind, ist ein Durchmesser von 3,5 mm nichts Seltenes. Die einzelnen Kolonien sind rund, fast kreisförmig, die oberflächlichen Kolonien konvex bis polsterförmig, hier und da mit einer zentralen Erhöhung; die tiefer liegenden Kolonien sind bikonvex, mit glattem Rand: ihre Oberfläche ist glatt, das Gefüge fein und regelmäßig granuliert. Das Zentrum jeder Kolonie zeigt eine scharf begrenzte, ovale, etwas dunklere Stelle, die besser in den tiefer liegenden als in den oberflächlichen Kolonien zu beobachten ist (Fig. 4 und 5).

Fig. 5. Kolonie von M. melitensis aus der Tiefe einer Agarplatte. Vergr. 30-fach.

Es sind weder Linien, Furchen noch andere Strukturzeichnungen zu sehen: bei älteren Kolonien ist zuweilen das Zentrum stärker granuliert oder gekörnt. Junge Kolonien sind durchsichtig: nach etwa 4 Tagen Wachstum werden sie weißlich opak, bei auffallendem Licht etwas opaleszierend, bei durchfallenden hellgelb oder hellbernsteinfarbig. Später wechselt die Farbe von tiefdunkelbernsteinartig bis hellbraun oder sogar schmutzig braunrot.

Glyzerinagar. Wie oben.

Lackmusnutroseagar. Dieser Nährboden eignet sich ziemlich gut für Isolierungszwecke, wenn man ihn mit Fleischextrakt herstellt. Wird er mit Rinderserum bereitet, mit einer Reaktion von + 8, so stellt er das allerbeste Kulturmedium für das Wachstum des Coccus dar. Das Aussehen der Kolonien ist das gleiche wie auf Agar: die Lackmusfarbe wird durch das Wachstum nicht verändert (Fig. 6).

Es kann aus Milz oder Hirn ein guter Nährboden für den Micrococcus hergestellt werden, aber das Wachstum auf diesem Medium zeigt keine augenfälligeren Unterschiede als auf den anderen Substraten. Nach ZAMMIT wächst der Mikrobe gut auf einer Agarlösung mit Zusatz von Normalfaeces, wächst aber nicht auf Agar, der mit Meerwasser hergestellt ist, auch wenn dasselbe reichlich mit menschlichen Fäkalien kontaminiert ist.

Agarröhrchen. Strich- und Ausstrichpräparate. Das Wachstum besteht zunächst aus einzelnen Kolonien längs des Striches: später konfluieren diese zu erhabenen Massen und Bändern von feuchtglänzendem Aussehen, die zuerst hellgelb oder bernsteinfarbig sind, später ausgesprochen braun werden, wie die Farbe des Leims (Fig. 7).

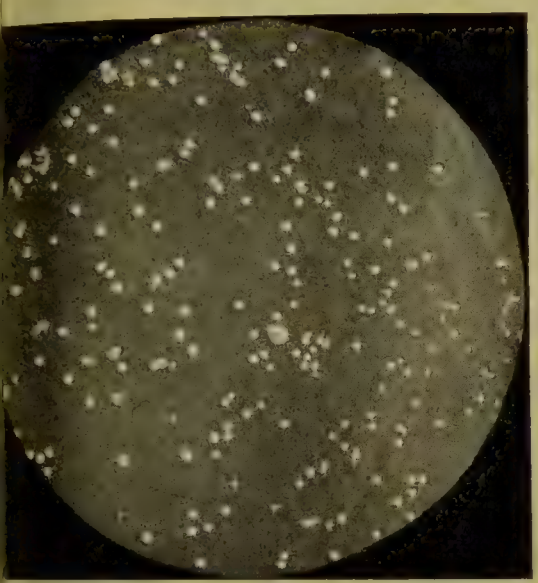


Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 6. Kolonie von M. melitensis auf der Oberfläche von Nutrose-Agarplatte (3 Tage alt).
Fig. 7. Ausstrich-Agarröhrchen-Präparate (4 Tage alt).

Blutserum (koaguliert). Die Kultur des Micrococcus zeigt sich auf diesem Nährboden als weißlicher, feuchter Belag, ähnlich dem soeben beschriebenen.

Blutserum (flüssig). In diesem Nährmedium wächst der Coccus als feiner, flockiger Niederschlag, die überstehende Flüssigkeit bleibt gewöhnlich vollkommen klar; sie wird selten diffus getrübt.

Alkalialbumingelatine (LORRAIN SMITH). Der Nährboden ist zu alkalisch, um das Wachstum des Micrococcus zu begünstigen: es erscheinen nach 3—4 Tagen sehr spärliche und sehr kleine Kolonien, welche niemals eine erhebliche Größe erreichen.

Gelatineplatten. Bei 22° C. wächst der Coccus außerordentlich langsam. Man kann mit unbewaffnetem Auge bis zum Ende der ersten Woche eigentlich nichts sehen, trotzdem man schon am 5. Tage die Kolonien mit der Lupe wahrnehmen kann.

Die Kolonien sind in Charakter und Aussehen gleich wie diejenigen auf Agarplatten. Die Gelatine wird nicht verflüssigt, auch nicht nach 4 Wochen, nach welcher Zeit, wenn die Gelatine am Eintrocknen gehindert wird, die Kolonien etwa 2 mm Durchmesser haben.

Gelatinestrichkulturen. Bei 22° C. wachsen die Kolonien nur längs des Impfstriches. Wenn ziemlich viel Material ausgesät wird, so ist das Wachstum schon am 3.—4. Tage sichtbar. Der Belag ist etwas trockener, aber sonst demjenigen auf Agar ähnlich, die länglichen Involutionsformen treten häufig nach etwa 3 Wochen Wachstum auf.

Gelatinestichkulturen. Bei 22° C. wachsen einzelne, sehr kleine, sphärische und bikonvexe Kolonien (ähnlich den tiefen Kolonien auf der Agarplatte) längs des ganzen Stiches in etwa 5 Tagen. Nach etwa 14 Tagen haben sich die in dem oberen Teil des Stiches liegenden Kolonien vergrößert, sind von gelbbrauner Farbe und grob granuliert, auch perlenähnliche Kolonien können vielleicht an dieser Stelle beobachtet werden.

Flüssige Gelatine. Der Micrococcus wächst leicht in der verflüssigten und bei Körpertemperatur gehaltenen 10-proz. Gelatine, und zwar in Form eines weißen, flockigen Niederschlages. Der größte Teil in der überstehenden Flüssigkeit bleibt klar. Einige Stämme des Micrococcus melitensis, welche strenger aërob sind als andere Arten, verursachen eine allgemeine Trübung des oberen Teiles der Gelatine, aber es bildet sich bald ein Niederschlag und das Wachstum hört auf.

Nährbouillon. Erst gegen Ende des 2. Tages ist Wachstum sichtbar und die Bouillon zeigt eine allgemeine Trübung; nach Ablauf von 72 Stunden wird das Wachstum stärker in den obersten Schichten der Flüssigkeit als in den tiefer liegenden. Nach etwa 8 Tagen verlangsamt sich das Wachstum und ein weißer Niederschlag fängt sich zu bilden an; nach etwa 4 Wochen ist der größte Teil des Nährsubstrates fast klar und der Niederschlag, welcher hauptsächlich aus kürzeren, leicht zu trennenden Ketten besteht, hat sich bedeutend vermehrt. Häutchenbildung fehlt vollständig.

Peptonsalzlösung. Spärliches Wachstum. Keine Indolbildung innerhalb von 28 Tagen.

Nitratbouillon. Spärliches Wachstum. Keine Reduktion der Nitrate zu Nitriten.

Bleibouillon. Spärliches Wachstum. Bleisulfit wird nicht präzipitiert.

Gallensalzbouillon. Wachstum. Keine sichtbare Aenderung der Reaktion des Nährbodens.

Proskauer & Capaldis Lösung Nr. 1. Kein Wachstum.

Proskauer & Capaldis Lösung No. 2. Wachstum. Keine sichtbare Veränderung der Reaktion des Nährbodens.

Neutrale Lackmusmolke. Reichliches Wachstum. Es bildet sich eine alkalische Reaktion in 24—48 Stunden, welche in den nächsten 8 Tagen zunimmt; sie entspricht 0,2—0,3 Proz. N 10 H_2SO_4.

Lackmusmilch. Reichliches Wachstum. Die Konsistenz wird nicht verändert, aber Alkali rapid gebildet, in 4—5 Tagen nimmt die Flüssigkeit eine ausgesprochene hellblaue Farbe an. Diese Reaktion ist viel stärker ausgesprochen, wenn man zu dem Nährboden Ziegen- anstatt Kuhmilch verwendet. Die in Milchnährböden wachsenden Kokken sind etwas größer als die auf anderen Nährmedien gezüchteten, mit Ausnahme der Kartoffelkulturen.

Kartoffeln. Das Wachstum auf gewöhnlichen Kartoffeln ist für das unbewaffnete Auge nur als eine feuchte Stelle auf der Oberfläche des Nährbodens wahrnehmbar — das sogenannte unsichtbare Wachstum — und ist nie sehr üppig. Auf alkalischen Kartoffeln ist das Wachstum kräftiger. Man sieht nach 4 Tagen einen feuchten, weißlichen bis hellgelben Belag. Mikroskopisch sind hier die Kokken

größer als die auf Agar wachsenden, sie zeigen Neigung zu Kettenformation und bilden zahlreiche Involutonsformen.

Reaktionen in Kohlehydratnährböden.

Lävulose-Nährboden Galaktose- „ Maltose- „ Saccharose- „ Raffinose- „ Mannit- „ Dulcit- „ Dextrin- „ Inulin- „	Wachstum findet statt ohne Bildung von Gas und Säure.
Dextrose-Nährboden Laktose- „	Wachstum findet statt. Nach 8 Tagen Bildung einer schwachen alkalischen Reaktion. Keine Gasbildung.

5. Resistenz.

1. Feuchte Hitze. Die wäßrigen Emulsionen von fünf verschiedenen Stämmen, 10 Minuten lang der Hitze ausgesetzt, ergaben als mittleren Absterbepunkt 57,5° C.

2. Trockene Hitze. Dieselben fünf Stämme in wäßriger Emulsion, an sterilen Deckgläschen angetrocknet, haben als Temperatur-Mittel für das Absterben 90—95° C ergeben.

3. Direktes Sonnenlicht. Emulsionen, welche auf Deckgläschen gestrichen, getrocknet und nachher den direkten Sonnenstrahlen ausgesetzt wurden, waren in sehr kurzer Zeit abgetötet (einige Minuten bis $1^1/_2$ Stunden) (Horrocks). Die Unterschiede müssen wahrscheinlich der Stärke des Sonnenlichtes, der maximalen Sonnenhitze (56° C), dem Zustand der Atmosphäre und ähnlichen physikalischen Bedingungen zugeschrieben werden.

4. Diffuses Tageslicht. Emulsionen, auf steriles Papier gestrichen und getrocknet, zeigen sich gegenüber diffusem Licht etwa 7 Tage lang resistent (Zammit).

5. Austrocknung. Der Micrococcus zeigt sich gegen Austrocknung längere Zeit resistent. Auf Deckgläschen, Zigaretten- oder Filtrierpapier angetrocknet, bleibt er bis zum 21. Tage am Leben: auf Wollgarn und Stoff bis zu 90 Tagen. Er ist lebensfähig gefunden worden am 83. Tage in trockener, sterilisierter, gedüngter Erde.

6. Chemische Reagentien. Die wäßrigen Emulsionen von fünf verschiedenen Stämmen wurden der Wirkung von 1-proz. Phenollösung ausgesetzt: die Kokken wurden in $2^1/_2$—15 Minuten abgetötet; mit 0,5-proz. Phenollösung war hingegen 1 Stunde zur Abtötung nötig. Parallelversuche mit 0,5-proz. Lösung von Hydrarg. bichlor. ergaben Abtötung des Coccus in $2^1/_2$—15 Minuten.

7. Lebensfähigkeit. Noch nach 830 Tagen konnte man von zugesiegelten Agarkulturen (um die Eintrocknung zu verhüten), welche bei ziemlich gleich bleibenden Temperaturen von 18—22° C gehalten worden waren, lebensfähige Kulturen erhalten.

Wenn keine Vorsichtsmaßregeln getroffen waren und der Nährboden sehr trocken und eingeschrumpft war, gingen Ueberimpfungen aus 296 bis 390 Tage alten Kulturen noch an. Lackmusmilchkulturen

ergeben häufig noch positive Resultate bis zu 200 Tagen und Bouillonkulturen bis zu 173 Tagen (Shaw).

In sterilem Leitungs- und Meerwasser stirbt der Coccus gewöhnlich in 5—7 Wochen ab, kann aber zuweilen noch nach 10 Wochen wachstumsfähig angetroffen werden. In nicht sterilisiertem Leitungs- oder Meerwasser bleibt er wahrscheinlich viele Wochen am Leben; die Isolierungsschwierigkeiten sind aber nach 14—21 Tagen hier bereits ganz enorm. In gewöhnlicher Gartenerde kann der Micrococcus melitensis seine Lebensfähigkeit sogar bis zu 13 Wochen behalten (Shaw).

III. Tierversuche.

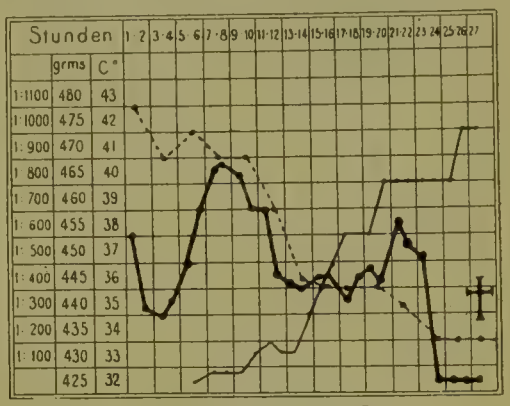
Der Micrococcus melitensis ist für alle gewöhnlichen Laboratoriumstiere sowie für eine große Anzahl von Haustieren pathogen; bei der ersten Isolierung aus dem menschlichen Körper hingegen ist er nicht virulent genug, um bei subkutaner, intravenöser oder intraperitonealer Einverleibung tödlich zu wirken, wenn nicht sehr große Dosen angewendet werden.

A. Nager. Meerschweinchen, Kaninchen. Diese Tiere sind empfindlich gegenüber intraperitonealen, intravenösen, intrakraniellen und subkutanen Injektionen. Bei Benutzung frisch isolierter Stämme des Coccus trägt der Verlauf der Infektion einen protrahierten Charakter; die Tiere überleben die Impfung 100—200 Tage. Nach wiederholten intrakraniellen Passagen kann die Virulenz so erhöht sein, daß der Tod 24—72 Stunden nach intravenöser, 3—12 Tage nach intraperitonealer und 9—36 Tage nach intrakranieller Einspritzung eintritt (Carbone, Eyre). Diese zwei Krankheitstypen seien hier kurz beschrieben.

Akute Infektion. Als Repräsentanten des Typus dieser Art der Infektion betrachtet man ein solches Tier, das einige Tage nach Einverleibung einer mittelgroßen Dosis einer hochvirulenten Kultur oder einer großen Dosis einer weniger virulenten Kultur stirbt. Einige Stunden nach der Einspritzung scheint das Tier nicht affiziert und frißt gut, trotzdem die progressiv fortschreitende Gewichtsabnahme, welche für die Krankheit so sehr charakteristisch ist, schon nach einigen Stunden einsetzt. Zuerst sinkt die Temperatur rapid, um dann wieder zu steigen, gleichzeitig sitzt das Tier zusammengekauert im Käfig, will nicht fressen, wird immer schwächer, und wenn man es anrührt, treten allgemeine tonische Krämpfe auf. Dieses Stadium der Erregung geht allmählich in das Stadium des Koma über (das Tier kann nur schwer aufgeweckt werden, ein Zustand, in dem es bis 24 Stunden verbleibt), bei subnormaler Temperatur. Dem Tode gehen zuweilen Konvulsionen voran, aber gewöhnlich tritt er ohne Vorzeichen ein (vide Kurve I). Bei der Sektion sind die Erscheinungen die gleichen, wie sie gewöhnlich bei akuter Septikämie zu bemerken sind; der Mikroorganismus ist in allen Organen und Geweben nachweisbar. Bei männlichen Tieren findet man nach intraperitonealer Infektion beiderseitige purulente Vaginalitis, zusammen mit beginnender Hypertrophie der Hoden. Der Eiter enthält zahlreiche Kokken.

Chronische Infektion. Nach allen Impfungsarten mit einer sehr kleinen Dosis einer hochvirulenten Kultur oder nach einer ziemlich großen Dosis einer schwachvirulenten Kultur ist der Krankheitsver-

lauf ausgesprochen chronisch. Außer progressiver Abmagerung und schwerer Anämie treten weder sehr charakteristische Symptome auf, noch ist die Temperatur besonders alteriert. Die Inkubationszeit dauert 2—3 Tage; ihr folgt eine Periode von 3—6 Tagen, während welcher das Tier merklich krank erscheint, nicht fressen will, in einer Ecke des Käfigs sitzen bleibt, an Gewicht erheblich abnimmt und sehr schwach ist. Das Tier erholt sich dann allmählich, frißt mit Heißhunger, aber trotzdem die Abmagerung aufhört, wird das Anfangsgewicht nie wieder erreicht. Nach einem Intervall von Wochen oder sogar Monaten, wobei das Tier, abgesehen von der Abmagerung, vollkommen gesund zu sein scheint, tritt der Tod plötzlich ein.



Kurve I. Meerschweinchen ♂. Intracerebrale Impfung.
Dicke Linie = Temperatur.
Dünne Linie = Titer des Serums.
Punktierte Linie = Gewicht.

Sektion. Kulturen aus der Leber bleiben steril, zuweilen bekommt man spärliches Wachstum des Coccus aus der Milz oder dem Knochenmark; sehr oft sind auch diese Organe steril. Aus den Nieren und dem Urin erhält man gewöhnlich gut wachsende Kulturen des Mikroorganismus.

Auf Grund eigener Beobachtungen kam Verf. zu dem Schluß, daß die Infektion der Meerschweinchen nur im Laboratorium auf experimentellem Wege gelingt. Einzig Nicolle hat neuerdings über einen Fall von Infektion auf natürlichem Wege berichtet, der bei einem im Ziegenstall gehaltenen Meerschweinchen vorkam. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um einen Fall von Fütterungsinfektion.

Ratten und Mäuse. Wie Verfasser nachgewiesen hat, ist der Micrococcus melitensis bei intrakranieller Einverleibung pathogen für Ratten und Mäuse. Durch einige intracerebrale Passagen wird die Virulenz des Mikroorganismus derart gesteigert, daß nun die Infektion auch auf dem Wege der gewöhnlichen Einverleibungsmethoden gelingt. Solche Infektionen verlaufen dann ähnlich wie bei Kaninchen und Meerschweinchen, mit dem Unterschiede, daß bei Ratten und Mäusen keine spezifischen Agglutinine nachgewiesen werden können. Nur einmal konnten im Serum einer infizierten Ratte Agglutinine festgestellt werden. Beachtenswert bei der Sektion sind die allgemeine Vergrößerung der Drüsen und die ausgesprochene Hypertrophie der dunkelrot oder schwarz verfärbten Milz.

B. Huftiere. Pferde, Maulesel, Kühe, Schafe, Ziegen. Diese Tierarten sind ebenfalls empfänglich für die Infektion mit dem Micrococcus melitensis und werden auf natürlichem Wege infiziert.

Ziegen. Gleichgültig ob die Infektion durch kutane, subkutane, intraperitoneale oder intravenöse Einverleibung stattfindet, werden bei Ziegen dieselben klinischen Phänomene beobachtet. Im allgemeinen findet man sozusagen keine Infektionszeichen. Die Temperatur ist selten alteriert, das Gewicht nimmt nicht ab, das Fell hat ein normales Aussehen. Zuweilen leidet das Tier an einem kurzen trockenen Husten, und hier und da bleibt bei weiblichen Tieren

die Milchsekretion aus. Nach einem Zeitraum von 7—21 Tagen vom Beginn der Erkrankung sind spezifische Agglutinine im Blutserum vorhanden. Im Frühstadium ist der Micrococcus im Blute und später im Urin nachweisbar. Noch später erscheint er in der Milch und ist da noch lange zu finden, nachdem er aus dem Blute und Urin verschwunden ist.

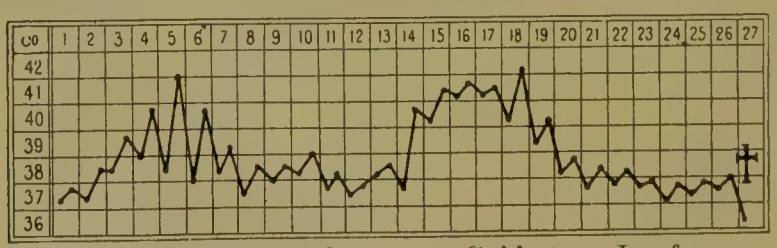
Durch ihre Untersuchungen in Malta in den Jahren 1905 und 1906 hat die „Mediterranean Fever Commission" festgestellt, daß ungefähr 30 Proz. der Ziegen auf der Insel bereits infiziert waren und daß von diesen infizierten Tieren wenigstens 10 Proz. als Infektionsträger anzusehen sind, da der Erreger in der Milch noch vorgefunden werden konnte.

In bezug auf die Frage, auf welchem Wege die Infektion von Tier zu Tier stattfindet, scheinen die experimentellen Untersuchungen des Verfassers, wenn sie auch noch nicht völlige Klarheit bringen, einige Anhaltspunkte für den Modus der Uebertragung zu bieten.

Es hat sich nämlich herausgestellt, daß Ziegen für die kutane oder subkutane Inokulation sehr empfänglich sind, und es ist wohl anzunehmen, daß die meisten Infektionen der Ziegen auf diesem Wege zustande kommen, indem der Infektionsstoff von dem Euter eines infizierten Tieres auf das manchmal wunde oder verletzte Euter eines gesunden durch die Hände des Hirten übertragen wird. Als begünstigendes Moment für die Infektion muß der Umstand betrachtet werden, daß die Ziegen in Malta im Gegensatz zu den europäischen Arten ein sehr stark entwickeltes Euter besitzen, das manchmal so mächtig ist, daß es bis auf den Boden herunterhängt und beim Gehen der Tiere sehr leicht Verletzungen erleiden kann; in solche Stellen kann infektiöse Milch durch die Hände der Melker eingerieben werden. In ähnlicher Weise kann die Infektion stattfinden durch Fliegen, die den Infektionsstoff an den Gliedern und am Leibe tragen. Hingegen haben die Versuche der Kommission klar bewiesen, daß Stomoxys calcitrans und andere stechende Fliegen eine Infektion durch Stich nicht herbeiführen können. Eine weitere Ansteckungsmöglichkeit besteht während der Brunstperiode. Die Urethra der Ziegen mündet in eine in der unteren Wand der Scheide befindliche Einbuchtung. Da nun der Urin der infizierten Tiere reichlich Mikrokokken enthält, so kann bei der Begattung leicht eine Infektion des Männchens dadurch herbeigeführt werden, namentlich nachdem die Untersuchungen des Verfassers dargetan haben, daß eine Infektion bei Affen auch durch die scheinbar unverletzte Schleimhaut der Glans penis stattfinden kann.

C. Karnivoren. Hunde können ebenfalls leicht vermittels der gewöhnlichen Inokulationsmethoden infiziert werden, aber wie bei den Ziegen fehlen auch hier häufig jegliche klinischen Symptome; zuweilen wird eine Temperaturkurve wie beim Menschen beobachtet.

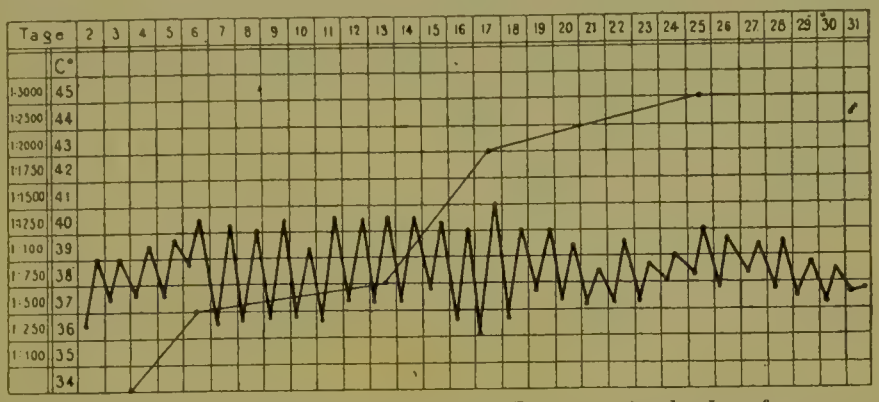
D. Primaten. Affen. Bei den Rhesus- und Bonnetaffen treten nach subkutaner und intravenöser Einspritzung Fieberanfälle auf, die in ihren Symptomen und im Verlauf der Fieberkurve den ver-



Kurve II. Macacus rhesus ♂. Subkutane Impfung.

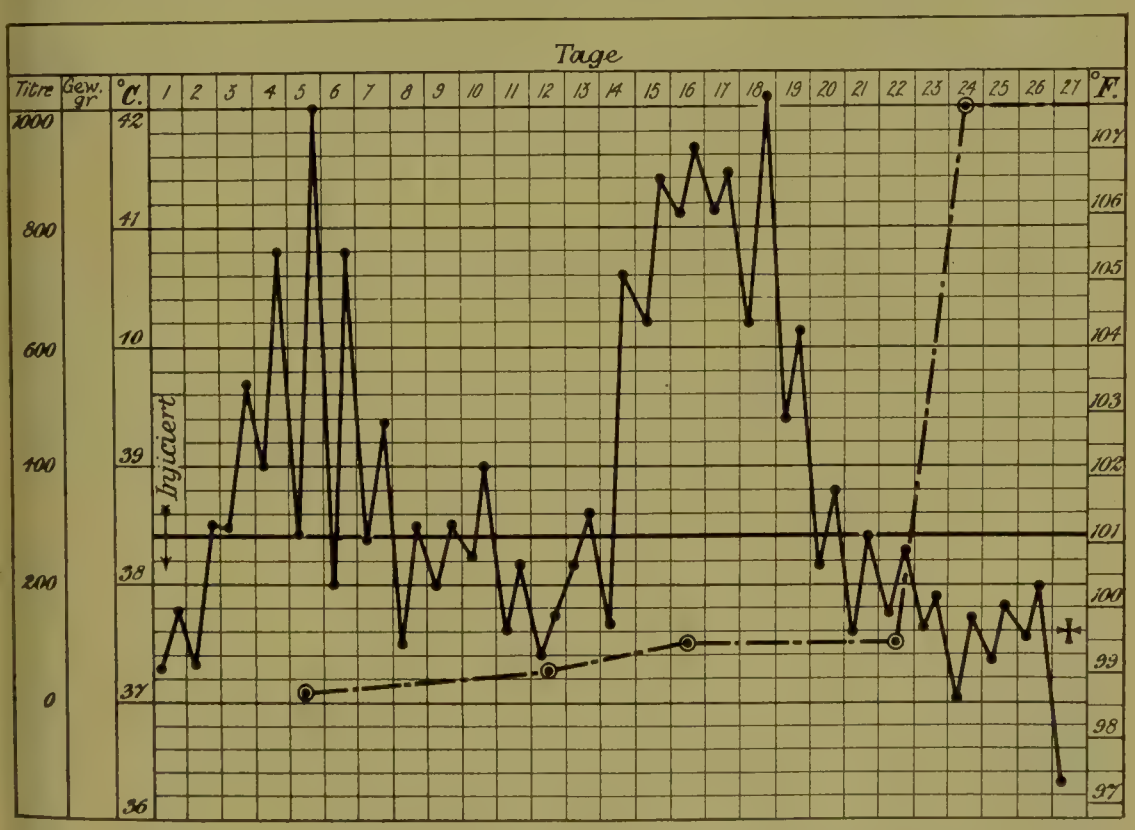
schiedenen Typen der Krankheit, wie sie beim Menschen beobachtet werden, gleichen. Die Vermehrung des Mikroorganismus in der Blutbahn und die Bildung von spezifischen Agglutininen im Serum

sind ebenfalls nachweisbar. Die Krankheit ist häufig von kürzerer Dauer und geht gewöhnlich in vollständige Heilung über. Nach einer Inkubationsperiode von 2 bis 5 Tagen, währenddem das Tier sich scheinbar vollkommen wohl befindet, fängt die Temperatur an



Kurve III. Macacus rhesus ♂. Intracerebrale Impfung.
Dicke Linie = Temperatur. Dünne Linie = Titer des Serums.

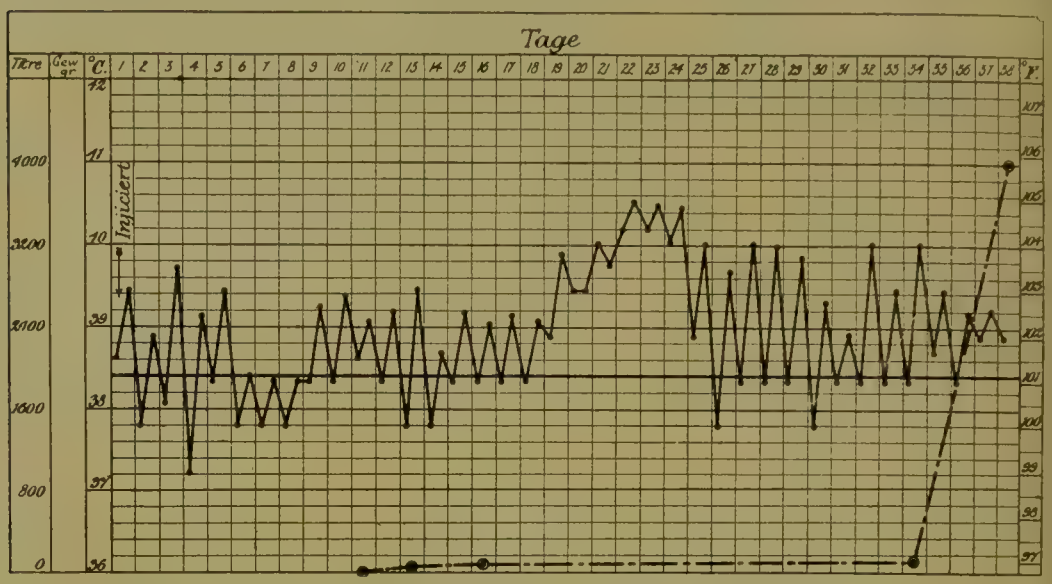
zu steigen und erreicht ihren Höhepunkt am Nachmittag und Abend, das Tier ist dabei apathisch und schlaff und frißt nicht; gegen Morgen setzen Remissionen ein und das Tier erscheint gesund. Der Fieberanfall dauert nicht so lange wie beim Menschen und hält



Kurve IV. Macacus rhesus ♂. Intravenöse Impfung.
Dicke Linie = Temperatur. Gebrochene Linie = Titer des Serums.

nur 5—10 Tage an. Abgesehen vom Fieber sind Durchfälle und Gewichtsabnahme die am meisten bemerkbaren Krankheitserscheinungen. Auf eine kurze Periode mit geringem Fieber, normaler oder sogar subnormaler Temperatur folgt ein zweiter, sehr heftiger Fieberanfall

(vide Temperaturkurven II und III). Nach 30—40 Tagen geht die Temperatur allmählich zurück und es tritt Heilung ein. Der Tod kann freilich in jedem Stadium der Krankheit unerwarteterweise erfolgen. Intracerebrale Impfungen verursachen meistens eine akutere (Kurve IV) und tödlich verlaufende Infektion und intracerebrale Passagen ergeben eine sehr deutliche Virulenzerhöhung. Bei der Sektion kann der Micrococcus melitensis aus allen Organen und Geweben isoliert werden; die dunkel gefärbte Milz, welche hypertrophisch ist, repräsentiert das einzig abnormal aussehende Organ. In einigen Fällen, wo die Infektion sehr chronisch verlief und wo die Temperatur, wenn



Kurve V. Macacus rhesus ♂. Fütterungsinfektion.

auch unregelmäßig, so doch selten über 39° C gestiegen war, konnte man den spezifischen Krankheitserreger nur in den Lymphdrüsen und im Urin finden.

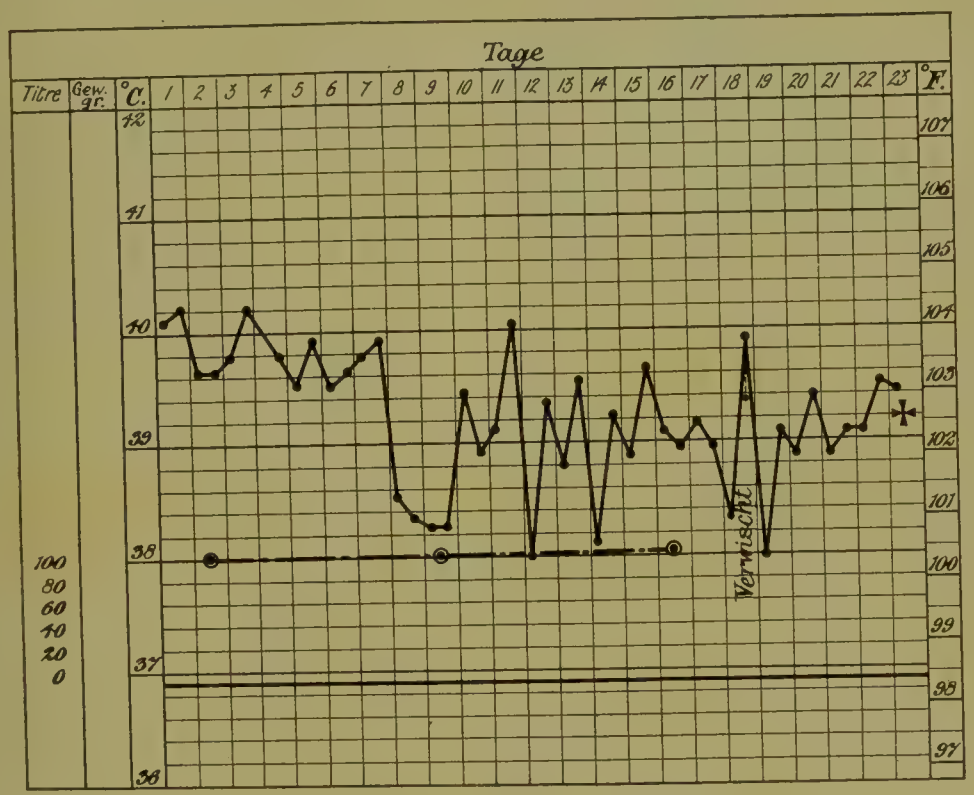
Der Affe ist außerdem höchst empfänglich für die Infektion vom Darmkanal aus. Verfasser hat an 28 Affen je einmal mikrokokkenhaltige Milch verfüttert mit dem Resultat, daß 26 Tiere erkrankten. Die Krankheit zeigte einen verschiedenen Verlauf; bei 24 der eingegangenen Tiere konnte der Erreger aus den Organen gezüchtet werden.

IV. Klinischer Verlauf.

1. Symptomatologie.

Von allen klinischen Symptomen des Mittelmeerfiebers ist das wichtigste und konstanteste der wiederholte Wechsel von Fieberanfällen und von Perioden mit normaler oder fast normaler Temperatur. Der Typus und die Dauer der Fieberanfälle variieren sehr während des Verlaufes der Krankheit; in vielen Fällen ist das Fieber remittierend, in anderen intermittierend, zuweilen bleibt es fortwährend niedrig; zu jeder Zeit der Krankheit kann ein Fiebertypus den anderen ablösen. Zu bemerken ist noch, daß je nach der Schwere der Symptome, die verschiedenen Fälle von Mittelmeerfieber oft als akut, subakut und chronisch bezeichnet werden, jedoch ist diese Unterscheidung eine vollkommen willkürliche.

Der Anfang und der Verlauf der Krankheit weisen fast bei jedem Falle Unterschiede auf. Infolgedessen ist die Differentialdiagnose zwischen Mittelmeerfieber und anderen Krankheiten, wie Typhus, akuter Rheumatismus, Tuberkulose, Malaria und Septikämie, die von anderen Bakterien verursacht werden, namentlich in den Anfangsstadien schwer zu stellen. Einige Fälle verlaufen von Anfang an sehr akut; die Krankheit setzt bei vorher ganz gesunden Personen mit Schüttelfrost ein, von einer Temperaturerhöhung bis 39,5, 40 oder 41,3° C begleitet, mit starken Kopfschmerzen (oft hinter dem Augapfel lokalisiert), unbestimmten Schmerzen im ganzen Körper, besonders im Rücken und mit allgemeinem Unbehagen. Das Gesicht ist gerötet, die Zunge entweder in der Mitte mit einem dicken, weißen Belag bedeckt und nur an den Seiten und der Spitze rosa und feucht, oder in selteneren Fällen erscheint sie trocken, braun,

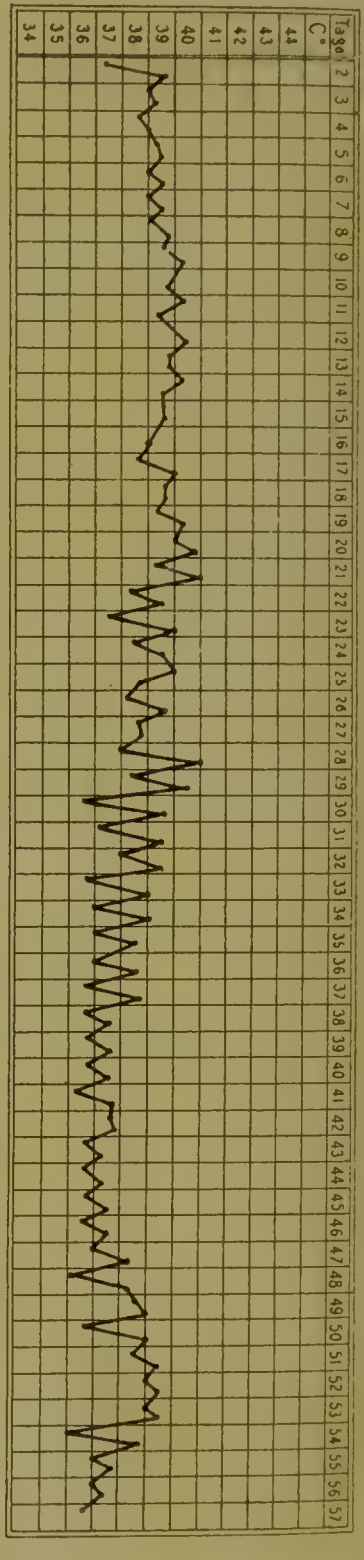


Kurve VI. Fütterungsinfektion beim Menschen.
Dicke Linie = Temperatur. Gebrochene Linie = Titer des Serums.

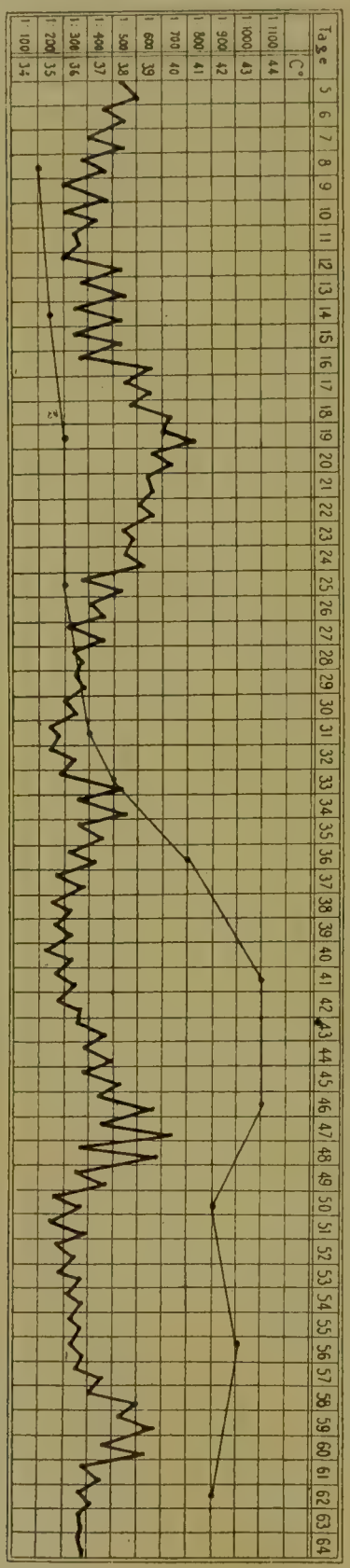
glänzend und weist Spalten auf. Der Atem ist übelriechend. Während der ersten Tage tritt nicht selten Durchfall auf, der später in Verstopfung übergeht. Der Puls ist gespannt und in seiner Frequenz gesteigert, aber nicht proportional der Temperaturerhöhung. Die Quantität des Urins ist vermindert; er erscheint dunkel gefärbt und enthält große Mengen von Harnsäure und Uraten. Dieser Typus des Fiebers geht zuweilen in den „typhösen Zustand" über, und der Tod erfolgt an Herzschwäche oder seltener an Hyperpyrexie (Kurve VI); gewöhnlich kehrt die Temperatur fast ganz oder ganz zur Norm zurück und die Krankheit nimmt nun den subakuten Typus an (vide Tabelle VII).

Die eigentliche subakute Form hingegen beginnt meistens langsam und allmählich. Während einiger Tage hat der Kranke ein ausgesprochenes, aber doch unbestimmtes Gefühl von Unwohlsein, klagt

über leichte Kopfschmerzen, Durst, Verstopfung, gastrische Störungen, Schmerzen im Rücken, im Nacken und in den Gliedern, die als rheu-



Kurve VII. W. Bertram, act. 24. Genesung.



Kurve VIII. C. John, act. 24, Seemann. Genesung.
Dicke Linie = Temperatur. Dünne Linie = Titer des Serums.

matisch bezeichnet werden, über Schlaflosigkeit, Angst und Niedergeschlagenheit. Zunächst erfolgt eine stetig zunehmende Steige-

rung der Abendtemperatur bis auf 39—41,5° C mit morgendlichen Remissionen, dann tritt ein fast ebenso gleichmäßiger Abfall ein, bis die Morgentemperaturen fast normal werden. Der Temperaturabfall ist fast beständig von profusen Schweißausbrüchen begleitet. Die Dauer dieses initialen Fieberanfalles kann zwischen 1—5 Wochen variieren; nach einem fieberfreien Intervall von 10—14 Tagen, währenddem die Temperatur fast oder ganz normal bleibt, tritt ein Rückfall ein, der in jeder Hinsicht dem ersten Anfalle gleicht, nur ist er von kürzerer Dauer und weniger heftigem Charakter. Dieser Symptomenkomplex wiederholt sich fortwährend. Die Krankheitsdauer variiert zwischen 6 Wochen und 6 oder 9 Monaten (vide Tabelle VIII). In einem vom Verfasser jüngst beobachteten Falle hatte das Fieber mit typischen Anfällen in unregelmäßigen Intervallen 3 Jahre lang gedauert. Schließlich sei noch der von Shaw beschriebene ambulatorische Typus erwähnt, wo alle Symptome fehlen oder nur Fieber während einiger Tage (37,5° C) auftritt, und wo die einzigen Anzeichen der Krankheit in der Anwesenheit von Agglutininen im Blut und des spezifischen Erregers (häufig in außerordentlich großer Zahl) im Urin bestehen.

Die hervorragendsten klinischen Symptome sind am besten zu übersehen, wenn sie, wie folgt, systematisch zusammengefaßt werden.

Haut. Während die Temperatur hoch bleibt, ist die Haut heiß und trocken, dagegen treten bei fallender Temperatur häufige und profuse Nachtschweiße auf. Bei langdauernden Fällen werden die Nägel spröde, brechen leicht ab und zeigen Querfurchen, die zeitlich ungefähr mit den Fieberanfällen korrespondieren. Die Haare werden ebenfalls spröde, trocken und heller in der Farbe oder grau. Gegen Ende der Krankheit oder während der Rekonvaleszenz fallen die Haare massenhaft aus, später findet meistens, aber nicht immer, vollständige Erneuerung derselben statt.

Subkutane Hämorrhagien, eher dem Typus der Purpura als dem der Petechien angehörend, werden in schweren, akuten Fällen beobachtet und sind gewöhnlich von schlechter prognostischer Bedeutung.

Während der Rekonvaleszenz tritt Desquamation auf; in den meisten Fällen ist sie sehr ausgedehnt, zuweilen aber nur auf Hände und Füße beschränkt.

Verdauungstraktus. Der Zungenrücken ist weißlich belegt, die Ränder und die Spitze sind feucht und rötlich, der Atem ist übelriechend. Der Rachen und die Mandeln sind mehr oder weniger kongestioniert, zuweilen sind die Submaxillar- und Cervicaldrüsen vergrößert und schmerzhaft. Meistens ist Verstopfung vorhanden, aber in einigen schweren und akuten Fällen und namentlich, wenn das Fieber seinen Höhepunkt erreicht hat, tritt Diarrhöe mit hellgelben, erbsensuppenähnlichen Stühlen auf. Zu Beginn eines Anfalles ist der Appetit schlecht und kapriziös, bleibt aber im Verlaufe der Krankheit im allgemeinen gut, wenn genügende Aufmerksamkeit dem Stuhlgange zugewendet wird; solide Nahrung wird sogar während der Fieberperioden leicht verdaut.

Die Leber ist oft vergrößert; auch die Milz ist mit wenigen Ausnahmen vergrößert und kann leicht palpiert werden, sobald ihr Rand über den Rippenbogen hervortritt; sie ist auf der Höhe des Fieberanfalles weich und schmerzhaft, wird aber während der fieberfreien Intervalle wieder fester.

Nervensystem. Der Micrococcus melitensis und seine Produkte scheinen eine besondere Affinität für das Nervengewebe zu besitzen, und zwar hauptsächlich für die peripheren Nerven. Abgesehen davon kann auch das Zentralnervensystem in Mitleidenschaft gezogen werden. Neuritis in irgendeiner Form und an irgendeiner Stelle wird in wenigstens 50 Proz. der Fälle beobachtet. Die Neuritis, welche meistens den N. ischiad., weniger oft die Nn. axillaris und periton. ergreift, tritt plötzlich und heftig auf; die akuten Symptome gehen schnell vorüber, gewöhnlich innerhalb 24—48 Stunden, und lassen eine subakute oder chronische Affektion des betreffenden Nerven zurück, die noch lange, nachdem in anderer Hinsicht vollständige Besserung eingetreten ist, andauert.

Die Hautreflexe wie die tiefen Reflexe sind gewöhnlich verstärkt; hyperästhetische Stellen, besonders längs des Verlaufes der affizierten Nerven, sieht man gar nicht selten. In schweren Fällen ist die Hemmung der Sphinktern aufgehoben. Schlaflosigkeit, Kopfweh, nervöse Schwäche und verminderte geistige Auffassungskraft sind gewöhnliche Folgeerscheinungen des Mittelmeerfiebers und kennzeichnen den Einfluß der Krankheit auf das Zentralnervensystem.

Gefäßsystem. Die unregelmäßige Herztätigkeit, welche sich durch Herzklopfen dokumentiert und bei der geringsten Veranlassung auftritt, rührt wahrscheinlich davon her, daß das vasomotorische Nervensystem ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen wird; sie kann vielleicht aber auch durch direkte Irritation des Herzmuskels durch den Micrococcus und seine im Blute zirkulierenden Produkte verursacht sein. Die Anzahl der Herzschläge ist etwas gesteigert, jedoch nicht bedeutend.

Anämie zeigt sich als ziemlich konstantes und andauerndes Symptom. Die Anzahl der roten Blutkörperchen kann bis auf 2800000 per Kubikmillimeter sinken, der Hämoglobingehalt nimmt ab, die weißen Blutkörperchen, speziell die mononukleären Leukocyten, sind relativ und absolut vermehrt.

Gelenke. Ergüsse in die Gelenke, besonders in die Knie- und Schultergelenke, kommen häufig im Verlaufe der Krankheit vor; der spezifische Erreger ist aus der Ergußflüssigkeit isoliert worden (Gilmour, Kennedy). Der sogenannte Rheumatismus, welcher so oft bei Mittelmeerfieber beobachtet wird, ist in der Mehrzahl der Fälle nichts anderes als eine Neuritis. Ergüsse in die Sehnenscheiden des Handgelenkes und der Knöchel werden hin und wieder beobachtet.

Harnsystem. Während des Fiebers ist der Urin spärlich, enthält Harnsäure und Urate in Massen und zuweilen Albumin, letzteres jedoch meistens nur in Spuren. In den fieberfreien Perioden und bei den sehr chronisch verlaufenden Fällen ist der Urin gewöhnlich normal.

Geschlechtsapparat. Die sexuelle Sphäre nimmt gleichfalls teil an der allgemeinen nervösen Erregbarkeit; Priapismus ist häufig und oft die Ursache von Masturbation. Orchitis und Epididymitis treten nicht selten als Metastasen leichteren Charakters auf. Bei Frauen wird häufig Amenorrhöe beobachtet. Eine synchron verlaufende Schwangerschaft wird meist nicht beeinflußt, wenn auch zuweilen Abortus erfolgen kann. Die Laktationsperiode ist öfters verkürzt. Weder Sterilität noch Impotenz sind während oder infolge eines

Fieberanfalles beobachtet worden. Nach Schoull erfolgt Verlust der Virilität zuweilen nach sehr protrahierter Krankheitsdauer.

Komplikationen. Uebermäßig erhöhte Körpertemperaturen und Herzschwäche sind die einzigen direkten Komplikationen ernsthafterer Natur. Lungenkongestion als Folge der Herzstörung und Pneumonien werden ebenfalls beobachtet. Pyogene Herde mit Micrococcus melitensis sind, wenn auch nicht ganz unbekannt, keineswegs sehr häufig (Eyre & Fawcett).

2. Diagnose.

Die Diagnose des Mittelmeerfiebers basiert hauptsächlich auf der Agglutination des spezifischen Micrococcus durch das Serum des Kranken und der Isolierung des Micrococcus melitensis aus dem Blute, aus der Milzpulpa oder aus dem Urin.

Agglutinationsprobe. Seitdem Wright im Jahre 1897 die Serumreaktion von Gruber und Durham auch auf das Mittelmeerfieber angewendet, hat sich diese diagnostische Hilfsmethode mehr und mehr eingebürgert. Es ist bewiesen worden, daß die spezifischen Agglutinine vom fünften Krankheitstage an im Blute der Erkrankten erscheinen (Aldridge, Basset-Smith, Gilmour), ja, in Ausnahmefällen, schon am ersten Tage, jedoch verzögert sich zuweilen ihr Auftreten bis Wochen, wenn die Krankheit schon auf der Höhe der Entwickelung steht. Die Agglutinine sind meistens in größerer Menge vorhanden; ein Titer des Blutes von 1:1000 oder 1:5000 ist während der ersten Krankheitswoche nicht selten, sogar Sera, die einen Titer 1:500000 ergaben, sind beobachtet worden (Eyre).

Das Serum von gesunden Personen und von Individuen, die an anderen Krankheiten leiden, gibt niemals weder eine partielle Reaktion in der Verdünnung 1:20, noch eine vollständige Reaktion mit der Verdünnung 1:10 (Birt & Lamb). Nach Wright wird die Probe am besten ausgeführt, indem kleine Quantitäten einer Emulsion lebender Kokken und verdünnten Serums in ein Kapillar- oder Sedimentierröhrchen (mittels einer kleinen Gummikappe) aspiriert werden. Das Röhrchen wird aus einem Stück Glasrohr hergestellt, man schließt dann das Ende in der Bunsenflamme und läßt die Tube 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach Ablauf dieser Zeit vergleicht man das Röhrchen mit einem Kontrollpräparat (gleiche Teile Emulsion und Salzlösung oder verdünntes Normalserum). Die Mischung in der Kontrollpipette erscheint dann opaleszierend und trübe, während die Mischung in der Pipette, welche das spezifische Serum enthält, im oberen Teile ganz klar ist und am unteren Ende der Flüssigkeitssäule kleine Kügelchen von zusammengeballten Kokken aufweist. Bei mikroskopischer Beobachtung sieht man, daß der Zusatz von spezifischem Serum zu einer Emulsion die vibrierende Bewegung der Kokken aufhebt und sie veranlaßt, in kleineren und größeren Häufchen sich zusammen zu ballen, ähnlich wie bei Zusatz von spezifischem Serum zu Typhusbacillen; die Häufchen sind aber im ersten Falle sehr viel dichter. Die Probe kann auch mit wäßrigen Emulsionen von abgetöteten Mikrokokken ausgeführt werden, aber unter diesen Umständen ist dieselbe nicht so einwandfrei. Wenn genügend Serum zur Verfügung steht, macht man am besten die Probe in der Weise, daß man je eine Oese (2 mg) einer lebenden Agarkultur in je 1 ccm der ver-

schiedenen Serumverdünnungen in kleinen Reagenzröhrchen emulsioniert. Diagnostisch verwertbar ist nur eine positive Reaktion bei einer Verdünnung 1:50—1:100 (letztere Verdünnung ist vorzuziehen) innerhalb einer halben Stunde mikroskopisch und innerhalb 3 Stunden makroskopisch, wenn ein Reagenzröhrchen benutzt wird oder innerhalb 24 Stunden bei Anwendung einer Pipette. Gewisse Vorsichtsmaßregeln müssen bei Ausführung der Probe beobachtet werden, z. B. sollte die Kultur des Micrococcus melitensis auf Agar geimpft und bei 37° C nicht länger als 3 Tage gehalten werden; 48 Stunden alte Kulturen geben die besten Resultate. Wenn eine Emulsion für die Sedimentierungsprobe hergestellt wird, muß physiologische Salzlösung zu diesem Zwecke gebraucht werden. Das Serum soll klar und frei von roten Blutkörperchen sein. Zum Zwecke des Vergleiches sollte man nur eine Mischung von gleichen Teilen Emulsion und Normalserum oder Normalsalzlösung benutzen. Hauptsächlich aber muß der Beobachter sich vergegenwärtigen, daß die sogenannten „proagglutinoiden" Zonen häufiger bei Mittelmeerfieber vorkommen als z. B. bei Typhus, d. h. ein Serum gibt eine gute Reaktion bei Micrococcus melitensis in Verdünnungen von 1:30, 1:40, 1:60, 1:80, wogegen bei Verdünnungen von 1:50 das Zusammenballen der Kokken vollständig ausbleibt. Verf. hat Fälle beobachtet, wobei vollständige Reaktion bei 1:20, 1:30 und 1:50 auftrat, aber bei 1:10 fehlte. Infolgedessen ist es absolut notwendig, eine Serie von Verdünnungen anzulegen und diese zu beobachten, wenn die Probe zum Zwecke der Diagnose vorgenommen wird.

Schließlich ist noch zu bemerken, daß die Agglutinine noch lange nach der Genesung im Blute anwesend sind, und daß das Serum noch 3—7 oder sogar 10 Jahre nach einem Fieberanfalle in Verdünnungen von 1:50 und 1:100 die Agglutinationsreaktion geben kann.

Die Isolierung des Micrococcus melitensis aus dem Blute usw. s. S. 423 ff.

3. Prognose.

Die Prognose des Mittelmeerfiebers ist quod vitam gut, da die Sterblichkeitsziffer nach den „Naval and Military statistics" nicht 2 Proz. der Fälle übersteigt; hingegen sind die Gesichtspunkte, welche bei Stellung der Prognose bezüglich der Dauer einer Attacke maßgebend sind, durchaus nicht fixiert. Allgemein kann gesagt werden, daß ein Anfall, der mit akuten Symptomen und einem oder zwei heftigen Fieberanfällen einsetzt, der eine hohe Agglutinationsreaktion zeigt und von einer allmählichen Zunahme der spezifischen Agglutinine im Blute begleitet ist, von kürzerer Dauer sein wird, als Anfälle, wo das Fieber nur leicht und die Agglutinationsreaktion eine niedrige oder eine allmählich an Deutlichkeit abnehmende ist.

Das Ueberstehen der Krankheit bedingt wahrscheinlich eine beträchtliche Immunität; authentische Berichte über zweite Erkrankungen sind äußerst selten. Daß aber solche Fälle gelegentlich vorkommen, ist jedoch nicht zu bezweifeln.

4. Pathologische Anatomie.

Sektionsbefund. Die Mortalitätsziffer des Mittelmeerfiebers ist sehr niedrig. Die offiziellen Berichte der letzten 10 Jahre, während

welcher Zeit die Diagnose der Krankheit allgemein auf Grund der Serumreaktion gestellt worden ist, zeigen, daß bei der Besatzung von Malta 1963 Fälle mit 55 Todesfällen vorkamen; die Marine hatte 1720 Fälle mit 30 Todesfällen, d. h. zusammen 2,3 Proz. Unter diesen Verhältnissen ist die Möglichkeit, Sektionsbefunde zu erhalten, nur eine begrenzte. Hayat konnte 1903 zu Studienzwecken die Details von nur 76 Autopsien erhalten: Malta (67), Palermo (5), Netley (2), Neapel (1) und Padua (1). Während des Jahres 1904 wurden vier tödliche Fälle und während des Jahres 1905 neun solcher Fälle in Malta von der „Mediterranean Fever Commission" (Kennedy) sorgfältigst untersucht. Verf. selbst hat nur 20 Sektionen gesehen. Die pathologisch-anatomischen Befunde seien in kurzem hier angegeben.

Herz: Das Herz hat gewöhnlich ein normales Aussehen, zuweilen ist der Herzmuskel blaß, weich, schlaff und etwas fettig degeneriert. Der Erreger kann aus dem Herzblut isoliert werden, aber nur in spärlicher Anzahl.

Pericardialflüssigkeit: Sie ist oft vermehrt, kann klar oder mit Blut verfärbt sein und enthält meistens den Micrococcus melitensis.

Lungen: Oedem ist öfters vorhanden mit Anschoppung an der Basis; zuweilen werden kleine bronchopneumatische Herde gefunden.

Die pleuritische Flüssigkeit ist zuweilen in großen Quantitäten vorhanden und rührt seltener von akuter Entzündung her, als vielmehr infolge von passiver Diffusion. Man hat den Micrococcus noch nicht darin gefunden.

Intestinaltractus: Man findet kleine lokalisierte Entzündungsherde im ganzen Verdauungstractus, und zwar nur in der Mucosa und Submucosa. Mikroskopisch sieht man in einigen Fällen eine ausgesprochene Vermehrung der Zellelemente im Zusammenhang mit Extravasation roter Blutkörperchen.

Marston legt ziemlichen Wert auf diese Symptome und nennt deshalb die Krankheit gastrisches, remittierendes Mittelmeerfieber. Bei sehr chronischen Fällen, besonders wenn Diarrhöen vorhanden sind, kann die Schleimhaut oberflächlich nekrotisch sein, mit Bildung von kleinen Ulzerationen; Bruce hat einen Fall gesehen, wo das Colon vollständig ulzeriert war. Kulturen aus dem Inhalt des Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon oder aus abgekratztem Material der Wandungen dieser Organe geben in der Regel keine Resultate wegen der vielen intestinalen Saprophyten.

Leber: Es bestehen Kongestionen, etwas Hypertrophie, das Gewicht ist höher als normal. Der Erreger kann aus der Leber isoliert werden.

Die Gallenblase ist meistens erweitert; in der Galle ist der Micrococcus in ziemlicher Anzahl vorhanden.

Milz: Dieses Organ ist immer vergrößert; Größe und Gewicht variieren je nach der Schwere des Krankheitsfalles (von etwa 570 g bei sehr akuten Fällen bis 2500 g in langdauernden Fällen). Die Milz ist von tiefroter bis schwarzer Farbe und in der Regel weich und brüchig. Mikroskopische Schnitte zeigen Zunahme des Lymphgewebes und der Malpighischen Körperchen. Der Mikroorganismus kann leicht aus der Milz isoliert werden.

Niere: Zeigt zuweilen Anschoppung, meistens jedoch erscheint sie normal. Hier und da ist die Niere hypertrophisch und blaß, ähn-

lich wie bei der großen weißen Niere der Brightschen Krankheit. Der Micrococcus melitensis ist darin in den meisten Fällen, aber nicht immer zu finden.

Urin: Der Urin ist normal in Aussehen und Farbe, selten enthält er Eiweiß. Micrococcus melitensis wird häufig, besonders bei langandauernden Fällen gefunden.

Die Mesenterialdrüsen sind öfters vergrößert, von sphärischer Form und zeigen dann einen Durchmesser von 10—12 mm. Die Kapsel ist injiziert, der Inhalt halbflüssig und eiterig; aus solchen Drüsen kann man häufig Reinkulturen des Micrococcus melitensis züchten. In vielen Fällen sehen die Drüsen normal aus und sind steril.

Knochenmark: Das Mark aus den langen Röhrenknochen und auch aus den Rippen sieht normal aus, enthält aber Micrococcus melitensis öfters in großer Anzahl.

Gehirn und Cerebrospinalflüssigkeit: Letztere ist oft vermehrt; in den Fällen, wo meningitische Symptome auftreten, ist die Menge der Flüssigkeit so bedeutend, daß die Hirnwindungen abgeplattet erscheinen. In den meisten Fällen ist jedoch das Gehirn und die Cerebrospinalflüssigkeit normal. Der Micrococcus scheint darin nicht vorhanden zu sein.

V. Bakteriologischer Nachweis des Coccus.

1. Milzpunktion.

Da beim Mittelmeerfieber der spezifische Erreger konstant in der Milz sich vorfindet, so ergibt dieser Nachweis und die Möglichkeit, den Coccus aus der Milz zu isolieren, die besten Anhaltspunkte für die Diagnose.

Post mortem ist die Isolierung natürlich nicht schwierig. Die Entnahme von Material intra vitam ist einfach, da die Milz in den meisten Fällen deutlich, wenn auch nicht in hohem Grade, vergrößert ist. Der dazu notwendige operative Eingriff ist außerdem, wenn er vorsichtig ausgeführt wird, mit gar keiner Gefahr verbunden, und wenn die Entnahme nicht gerade auf dem Höhepunkt eines Fieberanfalles geschieht, ohne Schmerzen zu vollziehen. Nach gründlicher Desinfektion der über der vergrößerten Milz liegenden Haut wird eine sterile Explorationsnadel von etwa 2 mm Kaliber, adaptiert an eine Spritze, ins Zentrum des Organs eingestoßen und eine kleine Quantität Blut samt weicher Pulpa aufgesogen. Das Material wird vermittels eines L-förmigen Glasstabes auf einer bereitgehaltenen Agarplatte ausgestrichen; mit demselben Glasstab werden dann noch zwei bis drei weitere Platten beschickt und die ganze Serie der Kulturen bei 37° während 3—7 Tagen bebrütet; nach dieser Zeit sind Kolonien gewachsen, wenn der Coccus überhaupt anwesend ist.

Der Identitätsnachweis des auf diese Weise isolierten Organismus muß, wie folgt, geführt werden:

1) Färbung nach Gram negativ.

2) Herstellbarkeit einer Emulsion mit den Agarkolonien in Salzlösung.

3) Agglutination mit stark verdünntem, spezifischem Serum.

4) Ueberimpfung auf Lackmusmilch zum Nachweis der Alkalibildung.

5) Pathogenität für Meerschweinchen nach intracerebraler Injektion und die Bildung eines Serums, welches authentische Kulturen des Micrococcus melitensis in Verdünnungen von mindestens 1:50 agglutiniert.

2. Untersuchung des Blutes.

Von verschiedenen Forschern ist die Anwesenheit des spezifischen Micrococcus im Blutkreislauf nachgewiesen worden (Gilmour, Shaw, Eyre, Smith), und zwar in einer Anzahl, die von 1 auf 5 ccm bis 10000 auf 1 ccm Blut variiert. Positive Befunde werden bereits am 2. Krankheitstage erhoben und sogar bis zum 300. Krankheitstage. Der Coccus ist in etwa 68 Proz. von 103 Fällen (Shaw) und in 82 Proz. von 45 Fällen (Gilmour) gefunden worden. Die Kulturen aus dem Blute, unter strengster Asepsis aus einer Armvene (V. ceph. med. oder V. med. basil.) entnommen, gewähren eine ziemliche Garantie für erfolgreiche Isolierung des spezifischen Erregers. Die Menge des Blutes, die hierzu nötig ist, beträgt 1—5 ccm, da man eine genügende Quantität zur Verfügung haben muß, um eine Reihe von Proben ausführen zu können. Denn die Anzahl der freien Kokken im Blute ist bei hohem Agglutinationstiter kleiner, als bei niederem.

Die Aussicht, ein positives Resultat zu erhalten, wird noch größer, wenn das Blut dem Patienten spät am Nachmittag entnommen wird, also zu einer Zeit, wo seine Temperatur eine höhere ist, als am Morgen. Die Methode besteht darin, daß 5 ccm Blut mit einer sterilen Spritze entzogen werden, die bereits einige Tropfen einer 10-proz. Lösung von Nat. citric. enthält; das so entnommene Blut wird in ein Reagenzglas oder einen kleinen Kolben, der 45 ccm Nährbouillon enthält, gegossen und gut gemischt. Verschiedene Quantitäten dieser 10-proz. Blut-Bouillonmischung werden in Bouillonröhrchen verimpft (um die minimalste Quantität Blut zu bestimmen, aus welcher der Coccus noch isoliert werden kann) und bei 37° C bebrütet. Vom 3. bis zum 10. Bruttage muß je ein Agarröhrchen von jeder der Bouillonkulturen überimpft und ebenfalls 3—7 Tage im Brutschrank gehalten werden. Sind die Erreger im Ausgangsmaterial in ziemlich großer Anzahl vorhanden, so ist das resultierende Wachstum charakteristisch. Die roten Blutkörperchen setzen sich am Boden ab, und indem die überstehende Bouillon klar bleibt, entwickeln sich kleine weißliche Flöckchen und Kügelchen auf der Oberfläche der Blutkörperchen (Fig. 8). Die Identität der Kolonien muß in der oben angegebenen Weise festgestellt werden.

Fig. 8. Citrat-Blutbouillonkultur von M. melitensis.

3. Urin.

Ungefähr vom 15. Krankheitstage an, in chronischen Fällen gegen Ende eines Anfalles und während der Rekonvaleszenz, wird der spezifische Coccus in sehr vielen Fällen von den Patienten in wechselnder Menge mit dem scheinbar normalen Urin ausgeschieden. Oberflächenkulturen auf Lackmus-Nutroseplatten aus dem zentrifugierten Niederschlag einer mittels Katheter entnommenen Urinprobe genügen, um Reinkulturen des Micrococcus melitenses zu bekommen.

In akut verlaufenden Fällen, wo Diarrhöe vorhanden ist, kann der Micrococcus in den Faeces gefunden werden. Wenn aber der Verlauf subakut oder chronisch ist und die Stuhlgänge fest und geformt sind, dann hat gewöhnlich eine solche Untersuchung keine Aussicht auf Erfolg.

VI. Immunität und Serumbehandlung.

Soweit bis jetzt bekannt, verursacht beim Menschen ein Anfall von Mittelmeerfieber eine fast vollkommene Immunität gegen eine spätere zweite Infektion. Da aber eine sehr langdauernde fieberlose Periode immerhin von einem Rezidiv gefolgt sein kann und da bis zum Jahre 1899 bzw. 1900 die Diagnose nur auf Grund klinischer Momente gestellt werden konnte, kann diese Frage noch nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Bei Versuchstieren, wie Kaninchen und Meerschweinchen, veranlaßt eine länger dauernde Behandlung mit abgetöteten Kulturen des Micrococcus melitensis das Auftreten und die Fortdauer einer höheren Agglutinationskraft des Blutes. Aber solche Injektionen schützen die Tiere nicht nur nicht gegen eine spätere Infektion mit lebenden, virulenten Kulturen, sondern scheinen in den meisten Fällen die Tiere empfindlicher dafür zu machen.

Vincent & Colignon stellten einen Impfstoff in der Weise her, daß sie die Mikrokokken in einer Mischung von Kochsalzlösung und Aether aufschwemmten und nach 24-stündigem Verweilen bei Zimmertemperatur den Aether verdunsten ließen. Zwei Ziegen, die drei Dosen von diesem Impfstoffe bekommen hatten, sollen die intravenöse Einspritzung von 4 ccm lebender Kultur ohne Erkrankung überstanden haben, während zwei andere Ziegen, die nur einmal geimpft waren, nach der Einspritzung der gleichen Dosis erkrankten.

Beim Menschen wird eine Immunität von der Mutter auf das Kind wahrscheinlich nicht übertragen; dagegen gehen bei Ziegen zweifellos viele spezifische Agglutinine und andere Antikörper auf die Jungen über, da letztere durch die Muttermilch nicht infiziert werden. Sobald aber die Jungen von der Mutter abgesondert werden, erweisen sie sich für die Infektion durch Fütterung oder auf anderem Wege zugänglich.

Prophylaktische Impfung. Das einzige bis jetzt bekannte, in dieser Richtung am Menschen angestellte Experiment zeigt einen wiederholt negativen Ausfall. Nach vorausgeschickten Einspritzungen toter Kulturen des Micrococcus melitensis wurde einem Menschen eine kleine Quantität lebender Kultur subkutan am Arm eingespritzt; nach 15 Tagen erfolgt ein typischer Fieberanfall (Birt & Lamb). Man kann also den prophylaktischen Einspritzungen nicht denselben Wert zusprechen wie z. B. bei der Typhusschutzimpfung, da die experimentellen Beweise dafür fehlen. Nichtsdestoweniger hat Verfasser im Sommer 1906 eine Serie von prophylaktischen Impfungen mit abgetöteten Kulturen an dem Personal der Militär- und Marinespitäler in Malta ausgeführt.

Bei diesem Experiment wurden 51 Mann mit 2—3 Dosen, enthaltend ungefähr 4 Millionen Kokken, behandelt, während 58 andere Personen als Kontrollen dienten. In den folgenden 4 Monaten erkrankten 3 von den Unbehandelten, während die Behandelten gesund blieben. Später jedoch kamen unter den Geimpften 2 Erkrankungen vor. Die Schutzimpfung scheint also nur eine kurzdauernde Immunität zu verleihen.

Schutzversuche mit Serum. 1895 impfte Wright Ziegen und 1896 ein Pferd mit Micrococcus melitensis zwecks Serumgewinnung. Es sind, wie es scheint, etwa 50 Fälle mit diesem Pferdeserum behandelt worden (Aldridge, Fitzgerald & Ewart). Die erhaltenen Resultate geben keine sehr überzeugenden Beweise für die Wirksamkeit des Serums.

Bei der Immunisierung von Ziegen und Pferden hat Verfasser bemerkt, daß nach der Injektion lebender Kulturen die Kokken sich im Blute während 4—6 Wochen vorfinden; wenn den Tieren während dieser Zeit Blut entnommen wird, so kann man die Anwesenheit der lebendigen Kokken durch subkutane Injektion von 10—20 ccm Blut bei Meerschweinchen demonstrieren.

Bei einem Pferde, welches 11 Monate lang behandelt wurde und zwar zuerst mit abgetöteten, später mit lebenden Kulturen des Micrococcus melitensis, fand man, daß 0,1 ccm des Serums genügte, um ein Meerschweinchen gegen eine 10-fache tödliche Dosis Gift, die mit dem Serum zusammen gleichzeitig intracerebral injiziert wurde, zu schützen.

Die Wirksamkeit dieses Serums wurde auch an Affen geprüft, die vorher mit lebenden Kokken subkutan infiziert waren. Am achten Tage nach der Infektion waren Krankheitserscheinungen deutlich wahrzunehmen; das Serum wurde subkutan und intravenös eingespritzt. Es konnte aber ein Unterschied weder im Verlauf noch in der Dauer der Krankheit zwischen den behandelten Tieren und den Kontrollen festgestellt werden. Verfasser hat in Malta Gelegenheit gehabt, einen Fall im Garnisonlazarett mit Serum zu behandeln, jedoch ohne bemerkenswerten Erfolg.

Vaccinationstherapie. Gute Resultate erzielte Keid mit therapeutischen Einspritzungen, die er durch Bestimmung des opsonischen Index kontrollierte. Basset Smith, der diese Therapie bei einer großen Reihe von Fällen im Haslar-Hospital angewandt hat, äußert sich aber sehr zurückhaltend über die Erfolge. Der Wert dieser Therapie wird jetzt von anderen Beobachtern bestätigt. Der Autor selbst wendet kleine Dosen (5—10 Millionen Kokken) des Impfstoffes nicht nur bei chronischen, sondern auch bei akuten Fällen an, bei denen die Krankheit sofort nach der Heimkehr nach England ausgebrochen ist, und findet, daß die Einspritzungen die Fieberanfälle vermindern und die Krankheitsdauer verkürzen.

VII. Epidemiologie.

Der größte Teil der Beobachtungen über die Epidemiologie des Mittelmeerfiebers ist in Malta angestellt worden: für unsere Zwecke genügt es, die Resultate anzuführen, welche im Laufe der früheren Jahre dieses Jahrhunderts erreicht wurden, also zu einer Zeit, wo man die Frage der Diagnose, die Statistik, die angegebene Anzahl der Fälle usw. als ziemlich zuverlässig betrachten kann.

Die Inkubationszeit ist noch nicht genau bestimmt. Die Malteser Aerzte nehmen gewöhnlich eine Inkubationszeit von 8—10 Tagen an: englische Aerzte neigen dazu, die Inkubationsperiode bis auf drei oder noch mehr Wochen auszudehnen. Aus den Militärberichten ersieht man, daß während der letzten 5 Jahre in nur 2 Fällen die Krankheit innerhalb 14 Tagen nach der Ankunft in Malta ausbrach, und zwar nach 8 bzw. 11 Tagen. Laboratoriumsinfektionen sind

außerhalb der endemischen Grenzen häufig vorgekommen und in solchen Fällen hat die Inkubationsperiode zwischen 5—16 Tagen geschwankt (Basset-Smith).

Modus der Infektion. Es ist nicht mehr daran zu zweifeln, daß die Ansteckung hauptsächlich durch Ingestion oder Handhabung von infektiöser Milch oder von Milchprodukten zustande kommt; möglicherweise wird aber in sehr vereinzelten Fällen die Infektion durch Kontakt oder durch andere Ursachen bedingt.

Es mögen hier diejenigen epidemiologischen Faktoren kurz zusammengefaßt werden, die durch die Untersuchungen der „Mediterranean Commission" als ausgeschlossen betrachtet werden können.

Okkupation. Art der Beschäftigung, Geschlecht, Alter und Dauer des Aufenthalts in den endemischen Gebieten spielen nur insofern eine Rolle, als sie das Individuum in Berührung mit infektiöser Milch bringen.

Jahreszeit. Trotzdem innerhalb der endemischen Grenzen Fälle von Mittelmeerfieber das ganze Jahr hindurch vorkommen, ist die Anzahl der Fälle am kleinsten während der nassen Jahreszeit von November bis Januar, sie steigt langsam und stetig während der Monate Februar bis April und erreicht das Maximum während der heißen und trockenen Monate Juli, August und September, in welchen das Insektenleben sowohl wie die Staubbildung am intensivsten entwickelt sind (Baxter, Davies, Johnston).

Diese Monate sind aber auch diejenigen, in denen die infektiöse Milch am meisten verbreitet ist, da die Ziegen gewöhnlich im März und April werfen und die Jungen (Kids) 3 oder 4 Wochen gesäugt werden, nach welcher Zeit eine große Menge von Ziegenmilch in den Handel kommt. Von November bis Januar hingegen kommt wenig Milch auf den Markt, weil die Ziegen in Malta während dieser Periode trächtig sind.

Luft. Die Luft der Räume, in welchen fiebernde Patienten sich befinden, und die Luft der Latrinen und Kanäle enthält, so viel bis jetzt feststeht, den Micrococcus nicht.

Wasser. Der Micrococcus ist bisher niemals im Trink- oder Seewasser gefunden worden.

Staub und Erde. Der Nachweis der Mikrokokken in Staub oder Erde ist nicht gelungen, selbst dann nicht, wenn das Material von Orten stammte, die einer Beschmutzung mit Exkreten von kranken Tieren ausgesetzt waren. Eine Infektion mit künstlich infiziertem Staube konnte nur herbeigeführt werden, wenn der Staub direkt in die Nase eingeblasen wurde.

Direkte Ansteckung. Die direkte Infektion wird von einzelnen Autoren verneint, und diese Ansicht wird gestützt durch den niemals gelungenen Nachweis des Micrococcus in der Atmungsluft, im Speichel und im Schweiß von Mittelmeerfieberpatienten. Es sind Fälle konstatiert worden, wo ein krankes Kind mit der Mutter während des Verlaufes der Krankheit zusammengeschlafen hat, ohne daß letztere infiziert wurde.

Der Micrococcus melitensis konnte beim Menschen in der Atmungsluft, im Schweiß oder in abgeschabten Epithelzellen niemals nachgewiesen werden. Wenn Kontamination durch die infizierten Exkrete ausgeschlossen ist, so führt ein Hautkontakt zwischen gesunden und kranken Affen zu keiner Infektion, obgleich unter den Versuchsbedingungen der Austausch von Ektoparasiten ganz gut möglich ist. Es ist aber anzunehmen, daß die Infektion ab und zu durch den sexuellen Akt herbeigeführt wird.

Indirekte Ansteckung vermittels Kleider, Betten usw., welche mit Urin und Kot beschmutzt sind, kann theoretisch als Infektionsmodus zugegeben werden, aber direkte Beweise dafür fehlen.

Insektenstiche. Man hat den Micrococcus melitensis aus dem Magen jeder der drei Arten Moskitos: Culex, Stegomyia und Acartomyia isolieren können (diese drei Moskitoarten sind in Malta einheimisch). Daraus geht hervor, daß der Micrococcus in den Magen dieser Insekten aufgenommen wird und hier während einer ziemlich langen Zeit persistieren kann. Die Experimente der Kommission beweisen aber, daß eine Infektion auf diesem Wege, wenn sie überhaupt stattfindet, sehr selten ist.

Nahrungsmittel. Es besteht kein Beweis dafür, daß die Erreger durch Fleisch oder Fische verbreitet werden können. Unter den Nahrungsmitteln kommt die Hauptschuld an der Verbreitung der Milch zu.

Milch. Die Milchversorgung von Malta stammt fast ausschließlich von Ziegen. Als Versuche unternommen wurden, um die Anwesenheit spezifischer Agglutinine im Blute der Ziegen zu konstatieren, fand man in wenigstens 40 Proz. der Fälle eine starke Reaktion gegenüber dem Micrococcus melitensis, was als Beweis für eine mehr oder weniger frische Infektion angesehen werden muß. In der Milch von etwa 10 Proz. der Ziegen ist der Micrococcus vorhanden, meistens in großer Anzahl, sehr wenig mit fremden Saprophyten vermischt und kann daraus sehr leicht isoliert werden. Nach einer letzthin in Indien stattgefundenen Epidemie wurden die eingeborenen Ziegen untersucht und zwar mit ähnlichem Resultate. Da nun die Milch sozusagen eine Reinkultur eines sehr infektiösen Keimes darstellt, so ist es leicht begreiflich, daß die Eintrittspforte entweder Schnittwunden oder andere Verletzungen an den Händen solcher Personen sein müssen, die mit der Milch zu tun haben, oder daß ähnliche Läsionen der Schleimhaut des Mundes, des Pharynx oder der Mandeln oder anderer Teile des Ernährungstractus hier in Betracht kommen und zwar bei solchen Personen, welche die Milch in roher Form genießen. Es ist allerdings auch noch denkbar, daß eine Infektion durch die unverletzte Schleimhaut hindurch zustande kommt.

Ferner ist experimentell erwiesen worden, daß eine große Prozentzahl der Affen nach einmaliger Verfütterung von natürlich infizierter Milch erkranken.

Ebenso gefährlich wie die rohe Milch selbst, ist der von den Eingeborenen zubereitete Rahmkäse, in dem der Micrococcus nachgewiesen worden ist.

Einen weiteren Beweis für die Infektiosität der Ziegenmilch liefert das klassische Beispiel des Dampfers Nicholson. Dieses Schiff beförderte eine Ladung von 60 Milchziegen von Malta nach Antwerpen, eine Reise, die knapp 14 Tage dauerte. Von den 10 Mitgliedern der Besatzung, die reichlich rohe Milch genossen hatten und deren weiterer Verkehr genau verfolgt werden konnte, erkrankten acht innerhalb 18—34 Tagen vom Beginn der Reise, und in fünf von diesen Fällen wurde die Diagnose Mittelmeerfieber sichergestellt. Die Ziegen wurden von Antwerpen nach Amerika weiter gesandt und verblieben dann auf der Quarantänestation zu Athenia N. Y. zur Beobachtung. Hier wurde eine Aufwärterin, welche Milch getrunken hatte, gleichfalls von der Krankheit befallen. Da nun bei sämtlichen Ziegen eine Micrococcus-melitensis-Septikämie sich zeigte, wurden die Tiere getötet.

Im Jahre 1910 ist im Tal der Cavenne eine Epidemie von Mittelmeerfieber ausgebrochen, über deren Ursprung das Pasteursche Institut Untersuchungen anstellte. Es stellte sich dabei heraus, daß die Einfuhr von maltesischen Ziegen und der Gebrauch ihrer Milch durch die Bewohner des Dorfes St. Michael diese Epidemie hervorgerufen hatte. Den endgültigen Beweis dafür, daß das Mittelmeerfieber hauptsächlich durch Milch verbreitet wird, liefern endlich die Resultate, welche durch den Ausschluß der Ziegenmilch von der Nahrung der Soldaten und Matrosen in Malta erzielt wurden. Von 1899 bis 1905 kamen

im Heere allein durchschnittlich 315 Fälle von Mittelmeerfieber vor. In den ersten fünf Monaten des Jahres 1906 sind 123 Fälle konstatiert worden. Dann wurde aber von Juni an der Gebrauch von Ziegenmilch verboten, und die Anzahl der Erkrankungen in den letzten 6 Monaten des Jahres betrug nur 40, also 163 Fälle im ganzen Jahre. Im Jahre 1907 waren nur 9 Fälle, in 1908 5, in 1909 und 1910 je 1 Fall zu verzeichnen. Aehnliche Zahlen wurden bei der Marine konstatiert.

Als Kontrolle dient die Zivilbevölkerung von Malta, welche die Ziegenmilch noch konsumiert und wo nur einzelne Familien die Milch durch Kochen sterilisieren. Die Zahl der in dieser Bevölkerung vorkommenden Fälle ist in der folgenden Tabelle angeführt.

1899—1905 (erkrankten jährlich)		= 632
1906	Januar bis Juni = 319 / Juli bis Dezember = 379	= 698
1907—1908 erkrankten		= 502
1908—1909 „		= 463
1909—1910 „		= 463

Literatur.

Hughes, M. L., Bibliography from earliest records to 1897, Mediterranean, Malta or Undulant Fever, Macmillan and Co., **1897** (appendix to Chapter I, p. 29—34).

Eyre, J. W. H., Bibliography of Mediterranean Fever 1897—1907. Mediterranean Fever Commission Reports, Part V, **1907**.

---

1. Aubert, P., Cantaloupe, P. & Thibaud, E., Une épidémie de fièvre de Malte dans le département du Gard. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 24, 376, **1910**.
2. Axisa, Edgar, Darmblutungen bei Maltafieber. Centralbl. f. innere Med., Bd. 27, 367—372, **1906**.
3. Ballantyne, J. W., Malta Fever in pregnancy. Scot. m. et s. journ., Edin. **1905**.
4. Birt, C., Mediterranean Fever in South Africa. Brit. med. journ., **1907**, Vol. 2, 1336—1337.
5. Boone, H. W., Malta Fever in China. China med. miss. j., Shanghai **1905**.
6. du Bourguet, La fièvre de Malte en Corse. Bull. de la soc. path. exotique, T. 3, 766, **1910**.
7. Bourret, G., La fièvre méditerranéenne en Afrique occidentale français. Bull. de la soc. path. exotique, T. 3, 490, **1910**.
8. Bousfield, L., Malta Fever in the Sudan. Journ. R. A. M. C., Vol. 11, 596—599, **1908**.
9. Bruce, D., Recent researches into the epidemiology of Malta Fever. Journ. R. A. M. C., Vol. 8, 225—235, **1907**; Trans. epidem. soc., **1907**.
10. Bruce, D., Hammerton, A. E., Bateman, H. R., & Mackie, F. P., Muhinyo, a disease of natives in Uganda. Journ. R. A. M. C., Vol. 15, 527—732, **1910**; Proc. royal society, B, Vol. 82, 1910.
11. Cantani, A., La febbre di Malta e la febbre di Napoli. Ricerche cliniche e batteriologiche. Atti r. acc. med. chirurg. di Napoli, **1907**, p. 84.
12. Caracciolo, R., Le cellule globulifere nella milza delle capre colpite da infezione spontania da Micrococcus melitensis. Lavori dell'instituto di clin. med. generale di Messina, **1907**, fasc. 2, 59—62.
13. — Le alterazioni anatomopatologiche nell'infezione sperimentale delle capre da Micrococcus melitensis. Lavori dell'instituo de clin. med. generale di Messina, **1907**, fasc. 2, 63—83.
14. Castellani, A., Cases of fever frequently confounded with typhoid and malaria in the tropics. Journ. hygiene, Vol. 7, 1—12, **1907**.
15. Castorina, M., Sulla febbre di Malta. Il Morgagni, Milano **1906**.
16. Clayton, F. H. A., Epidemiological work in 1906. — Division I. Naval. Reports Med. Fever Commission, Vol. 7, 6—121, **1907**.
17. Cochez, A. & Lemaire, Fièvre méditerranéenne. Bull. méd. de l'Algérie. Alger **1905**.
18. Conor, A., Fièvre méditerranéenne expérimentale (mouton, lapin, rat, poule, Passage du M. melitensis de la mère au foetus). Arch. de l'institut Pasteur de Tunis, T. 5, 92—98, **1910**.

19. Conor & Huon, Fièvre méditerranéenne et chèvres à Marseille. C. r. soc. biol., T. 66, 556, **1909**.
20. Craig, C. F., Malta Fever, its occurrence in the United States army, with a review of the literature. Amer. j. med. sc., Philad. **1903**.
21. Cree, G., Recurrence of Malta Fever. Journ. R. A. M. C., Vol. 8, 634, **1907**.
22. Critien, A., Goats' milk as a factor in the causation of Mediterranean Fever amongst the civil population. Reports Med. Fever Com., Vol. 7, 235—243, **1907**.
23. — Some observations on blood serum reaction in tubercle and Mediterranean Fever in Malta. Journ. trop. med. and hyg., **1907**.
24. Cuomo, V., Tifoidi e pseudo-tifoidi. Milano, tip. Zerboni e C., **1906**.
25. Dablos, H., Wurtz & Tanon, Deux cases de fièvre de Malte observés aux environs de Paris. Bull mem. soc. méd. des hôp. de Paris, **1908**, p. 723—729.
26. de Brun, H., Fièvre de Malte. Inefficacité de la quinine à dose ordinaire. Guérison rapide par la quinine à dose massive. Bull. de la soc. de path. exotique, T. 1, 476—477, **1908**.
27. — Fièvre de Malte simulant un abcès du foie. Guérison rapide par la quinine à haute dose. Bull. soc. path. exot., T. 1, 544—546, **1908**.
28. Donzello, G., Alterazioni del sistema nervoso centrale da B. melitense. Riv. crit. clin. med. Firenze, Vol. 8, 691—692, **1907**.
29. — Etiologia della febbre di Malta. Arch. di anat. pat. e scienze affini, **1907**.
30. Eyre, J. W. H., Recent work on Mediterranean Fever. Critical review. Quart. journ. med., **1908**, Vol. 1, 209—222.
31. — The Pathogenesis of Micrococcus melitensis. Proc. roy. soc., Edinb., Vol. 29, 537—581, **1909**.
32. — Septicaemia Melitensis (Fiebre mediterranea o de Malte; Fiebre de Cartagena, Barcelona etc.). Trad. de Santos. Rubiano, Barcelona. Libreria medica de Juan Güell, **1909**, p. 39.
33. — M. melitensis septicaemia (Milroy lectures Roy. Coll. of Physicians 1908). Lancet, **1908**, Vol. 1, p. 1677—1682, 1747—1752, 1826—1832.
34. — Some observations on the Morphology and Biology of Micrococcus melitensis. Journ. R. A. M. C., Vol. 8, 113—122, **1907**.
35. Eyre, J. W. H., Zammit, Tem., McNaught, J. G. & Kennedy, J. C., Report upon the bacteriological and experimental investigations during the summer of 1906. Reports Med. Fev. Com., Vol. 6, 3—137, **1907**.
36. Fini, L., Contributo alla etiologia e alla cura della febbre delle fogne (febbre napolitana). Rass. med. Bologna, **1899**.
37. Fiorentini, P., La resistenza del micrococco melitense agli agenti fisici e terapeutici. Lavori dell'istituto della clin. med. di Messina, **1907**, fasc. 2, 47—48.
38. — Su di un mezzo culturale idoneo al rapido sviluppo del micrococco. Policlicino, **1907**.
39. — La siero-reazione Wright nel sangue dei polli. Lavori dell'istituto della clin. med. di Messina, **1907**, fasc. 2, 43—44.
40. — Sulla emolisi dei prodotti tossici del Micrococcus melitensis. Lavori dell'istituto de clin. med. generale di Messina, **1907**, fasc. 2.
41. Fiorentini, P. & Spagnolio, G., La reazione agglutinante nel latte delle capre, vacche e asine. Lavori dell'istituto di clin. med. di Messina, **1907**, fasc. 2, 39—40.
42. Foy, H. A., A second case of Malta Fever from Northern Nigeria. Trans. soc. trop. med., Vol. 2, 206, **1908**.
43. Gabbi, U., La febbre di Malta o del Mediterraneo (Setticaemia di Bruce) in Italia. Rif. med., Vol. 26, **1907**.
44. — Bibliografia. Lavori dell'istituto di clin. med. gen. di Messina, **1907**. fasc. 2, 85—90.
45. — Sulla febbre di Malta. Relazione al XVI Congresso di medicina internat. Lavori dell'istituto di clin. med. della R. Università di Messina, **1907**.
46. — Le recenti conquiste nello studio della febbre dell Mediterraneo. Relaz. al III Congr. med. Siciliano, Messina, **1907**, p. 19.
47. —Febbre di Malta e febbre di Napoli. Polemica, Roma **1907**, p. 45.
48. Recenti studi sulla febbre di Malta. Comunacazione fatta al III Cong. med. Calabro-Siculo, **1907**.
49. Giuffre, L., La febbre mediterranea (pseudo-tifo) secondo gli studi recenti. Att. della R. accad. delle scienze, med. di Palermo, **1907**.

50. Giuffre & Rizzo, Azione del succo gastrico sui microorganismi. Comunic. fatta al III Congresso med. Calabro-siculo, Ciugno **1907**.
51. Guinta, Zoda T., Appunti di clinica e patologia medica sulla febbricola. Caltanissetta **1906**.
52. Halfield, C., Clinical note on Mediterranean Fever. Med. press et circ., London **1904**.
53. Hayat, I. E., Sur quelques cas de fièvre méditerranéenne observés en Tunisie. Arch. inst. Pasteur Tunis, T. 1, 15—25, **1907**.
54. Hewlett, R. T., Mediterranean or Malta Fever. Journ. preventive med., **1905**.
55. Hislop, J. A., Malta Fever, with notes of a case occurring in Assam. Indian medical record, **1902**.
56. Home, Fleet Surg, W. E., The history of Malta Fever (Correspondence). Brit. med. journ., **1908**, Vol. 2, 1898.
57. Horrocks, W. H., Notes of cases of Mediterranean Fever occurring in Gibraltar during 1906. Journ. R. A. M. C., Vol. 1, 426—428, **1907**.
58. Hughes, M. Louis, The geographical distribution of Undulant (Malta) Fever. Brit. med. journ., **1899**, 657.
59. Kennedy, J. C., Malta Fever in the Sudan. Journ. R. A. M. C., Vol, 12, 241—242, **1909**.
60. — Vaccine treatment of Malta Fever. Journ. R. A. M. C., Vol. 15, 317—320, **1910**.
61. Lebovici, Fièvre de Malte. Progrès méd., Paris **1900**.
62. Legrain, E., Fièvre de Malte. Revue méd. de l'Afrique du Nord, Alger **1900**.
63. — La fièvre méditerrannéenne en Algérie. Rev. méd. et pharm. de l'Afrique du Nord, Alger **1899**.
64. Low, George C., A case of Malta Fever from Northern Nigeria. Trans. soc. trop. med., Vol. 2, 202, **1908**.
65. Levick, G. Murray, A few remarks upon the reports of the Malta Fever Commission. Lancet, **1906**, Vol. 1, 317—319.
66. Lustig, Alessandro, & Galeotti, Gino, I nucleoproteidi bacterici. Archivio di biol. normale e patologica, Vol. 63, 777—812, **1909**.
67. Mackenzie, J. E., Camp Fever in Kimberley. S. African med. journ., Vol. 3, 127, **1903**.
68. McCulloch, T., Weir, J., & Critien, A., Epidemiological work in 1906. Division II, Military. Division III, Civil. Reports Med. Fever Com., Vol. 7, 122—261, **1907**.
69. McLeod, K., Cases treated in the Medical Division, Royal Victoria Hospital, Netley. Mediterranean Fever succeeded by splenic anaemia, death. Army Med. Depart. reports, **1898**, **1900**, p. 429.—435.
70. McNaught, J. G., Malta Fever and simple continued Fever. The serum reaction and retrospective diagnosis. Journ. R. A. M. C., Vol. 12, 415—420, **1909**.
71. McNaught, J. G., & Reich, F., Malta Fever in the Orange River Colony. Journ. R. A. M. C., Vol. 10, 113, **1908**.
72. Maille, J., Deux cases de fièvre méditerranéenne à l'hôpital de Sidi Abdallah. Archiv. de méd. navale, **1909**, p. 47—52.
73. Manoussos, Un cas de fièvre Malte. Micrococcus melitensis isolé et cultivé par un ponction de la rate. Caducée. Paris **1903**.
74. Morpurgo, L., Contribution au traitement de la fièvre méditerannéenne. Bull. de la soc. des sc. méd. de Tunis, T. 8, 36—44, **1909**.
75. Nicolle, C., & Comte, Sur la présence fréquente d'un pouvoir agglutinant vis-à-vis du Micrococcus melitensis dans le sang des malades atteint de typhus exanthématique. Sa valeur diagnostique. Bull. de la soc. path. exotique, T. 3, 254, **1910**.
76. Nicolle, C., & Conseil, E., Fièvre méditerranéenne chez le cobaye par inoculation souscutanée et ingestion de cultures. C. R. soc. biol. Paris, T. 57, 247—248, **1909**.
77. — — Le cobaye, animal réactif de la fièvre de Malte. Archiv de l'inst. Pasteur de Tunis, T. 5, 83—91, **1910**.
78. — — Infection naturelle à Micrococcus melitensis chez le cobaye. C. R. soc. biol., T. 57, 503—504, **1909**.
79. — — Recherches sur la fièvre méditerranéenne entreprises à l'institut Pasteur de Tunis. 1e mém. Enquête sur les chèvres laitières de Tunis. Arch. de l'inst. Past. de Tunis, T. 4, 158—173, **1909**.

80. Prynne, H. V., Case of Mediterranean Fever treated by vaccines. Journ. R. A. M. C., Vol. 15, 591—593, **1910**.
81. Ramon y Cajal, P., Las fiebres ondulantes mediterraneas en Aragon. Clin. mod. Zaragoza, **1904**.
82. — Le fiebre ondulante en Aragon (febris undulans de Hughes). Clin. mod. Zaragoza, **1905**.
83. Reich, Fritz, Ueber Maltafieber in Britisch-Südafrika. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., Bd. 15, 16—19, **1911**.
84. Reports of the Commission appointed by the Admiralty, the War Office and the Civil Government of Malta, for the investigation of Mediterranean Fever, under the supervision of an Advisory Committee of the Royal Society. Part 1, Parts 2 and 3, **1905**; Part 4, **1906**, 1—187 with 2 plates; Part 5, 1—87, Part 6, 1—137 and Part 7, 1—261, **1907**.
85. Rho, F., Note alla Monografia di Bassett-Smith nel trattato delle malattie tropicali des Mense. Traduz. italiana, Torino **1907**.
86. Roosen-Runge, Caesar, Ueber zwei Fälle von Maltafieber. Münch. med. Wochenschr., Bd. 52, 1923—1925, **1905**.
87. Rowan, H. D., On the efficacy of invaliding in the treatment of Mediterranean Fever. Army Med. Dep. rep. 1896, London **1897**.
88. Sandwith, F. M., Mediterranean Fever in Egypt. Practitioner, London **1904**.
89. Scicluna, G. Caruana, The Milk goat as a factor in the propagation of Mediterranean Fever. Govt. Printing Office, Malta, p. 8, **1906**.
90. Sergent, Edm., Etudes sur la fièvre méditerranéenne. Recherches expérimentales en 1907. Ann. inst. Past., T. 22, 225—236, **1908**.
91. Sergent, Edm. & Bories, Etudes sur la fièvre méditerranéenne dans le village de Kleber (Cran) en 1907. Ann. inst. Pasteur, T. 22, 217—224, **1908**.
92. Sergent, Edm., Gillat, V. & Lemaire, G., Etudes sur la fière méditerranéenne chez le chèvres algériennes en 1907. Ann. inst. Past., T. 22, 209—216, **1908**.
93. Sestini, Sulla febbre mediterranea o di Malta. Clin. med. Pisa, **1899**.
94. Sicard, J. A. & Lucas, Fièvre de Malte avec contrôle bactériiologique. Guérison. Bull. soc. méd. des hôpitaux, **1909**, p. 461—464.
95. Sicré, A., Sensibilisatrice spécifique dans les sérums des animaux traités par le M. melitensis et dans le sérum des malades atteints de fière méditerranéenne. C. R. soc. biol. Paris, T. 67, 1045, **1907**; Ann. de l'inst. Pasteur, T. 22, 616—628, **1908**.
96. Singer, M., Sulla vitalità del micrococco melitense nelle bevande. Lavori dell'istituto di clin. med. di Messina, **1907**.
97. — Il decorso termico e la formula leucocitaria del sangue nelle capre affette da infezione sperimentale da Micrococcus melitensis. Lavori dell'istituto di clin. med. generale di Messina, **1907**, fasc. 2, 49—58.
98. Simond, Aubert, Blanchard & Arlo, La fièvre de Malte ou fièvre ondulante à Marseille. C. R. soc. biol., T. 66, 896—898, **1909**.
99. Simpson, R. J. S. & Birt, C., Malta Fever from the Blue Nile. Journ. R. A. M. C., Vol. 11, 593—596, **1908**.
100. Smith, A. A., A case of Levant Fever. Journ. ass. Am. phys., Philad. **1897**.
101. Bassett-Smith, P. W., 1. A critical examination of the blood of patients in hospital, to determine if other than Mediterranean Fever sera would agglutinate the Micrococcus melitensis. 2. The treatment of Mediterranean Fever by means of Vaccines, with illustrative cases. Journ. trop. med. and hyg., **1907**.
102. — The Treatment of Mediterranean Fever by means of vaccines, with illustrative cases. Journ. of hyg., Vol. 7, 115, **1907**.
103. — Notes on the distribution of Mediterranean Fever in the Fleet during 1905. With other facts relating to its Etiology. Health of the Navy, **1905**, **1906**, p. 108—113.
104. — Further notes on the distribution of Mediterranean Fever in the Fleet with reference to its Etiology. Health of the Navy, **1904**, **1905**, p. 144—147.
105. — — A summary of recent work on the cause, prevention and treatment of Mediterranean or Undulant Fever, with some notes on the Pathology. Journ. R. A. M. C., Vol. 10, 1—13, **1908**.
106. Soulie, H., La fièvre méditerranéenne d'après les dernières recherches. Bull. méd. de l'Algérie, Alger **1906**.
107. — Présentation d'un larynx provenant d'un malade mort de fièvre méditerranéenne. Bull. méd. de l'Algérie, T. 17, **1906**.

108. Spagnolio, G., La febbre di Malta o del Mediterraneo a Messina. Setticemia del Bruce. Rif. med., Vol. 23, **1907**.
109. La resistenza dei globuli rossi nella febbre di Malta. 17e Congrès de méd. int. Palerme, **1907**.
110. — Esame batteriologico del succo splenico di 42 capre macellate. Lav. dell'instituto di clin. med. di Messina, **1907**.
111. Spagnolio, G. & Eigner, M., La siero-reazione del micrococco di Bruce nel sangue dei bovini. Lav. dell'istituto di clin. med. di Messina, **1907**.
112. Stefanelli, P., Contributo allo studio siero-reazione del micrococco maltese. Riv. critica di clin. med., **1907**.
113. Strachan, P. D., On the presence of Malta Fever in South Africa. South African med. record, Vol. 4, 141, **1904**.
114. — Undulant Fever in South Africa. Brit. med. journ., **1905**, Vol. 2, 130.
115. — Undulant Fever in South Africa. South African med. record, Vol. 4, 345—364, **1906** (see also Journ. R. A. M. C., Vol. 9, 83—97, **1907**).
116. Strachan, P. D. & Birt, C., Malta Fever in South Africa. Journ. R. A. M. C., Vol. 13, 153—165, **1909**.
117. Tahsim Ibrahim, Sur l'existence en Tripolitaine du Kala-azar et de la fièvre méditerranéenne. Arch. inst. Past. de Tunis, T. 5, 158—159, **1910**.
118. Thomopoulos, J., La fièvre de Méditerranée en Grèce. Arch. Iatr., **1907**, p. 23—28, 40—77.
119. Trambusti, A., La febbre mediterranea (Setticemia del Bruce). Palermo (Alberto Reber), p. 98, **1908**.
120. Traversa, Sulla febbre di Malta. Publicazioni su giornali politici di Tunisi durante l'anno **1904**.
121. Ughetti, G. B., Manuale clinico della diagnosi delle febbri, Palermo **1904**.
122. Vaccaro, N., Sulla forma ambulatoria della febbre del mediterraneo. 17e Congrès de méd. int. Palerme, **1907**.
123. Washbourn, J. W., Pathological notes from South Africa. Brit. med. Journ., **1901**, Vol. 2, 699—701.
124. Whiteside, H. C., Statistical Report of Mediterranean Fever cases occurring amongst the Nursing Staff and patients under treatment in Hospital (Malta) for other diseases during the year 1905. Health of the Navy, **1905**, **1906**, p. 119—129.
125. — A statistical report having reference to the incidence of Mediterranean Fever in the Mediterranean station during the year 1906. Health of the Navy, **1906**, **1907**, p. 119—122.
126. — A report of work down in the Laboratory at the R. N. Hospital, Malta, during the year 1906. Ibid., **1906**, **1907**, p. 108—118.
127. Wilson, J. Barnett, „Malta Fever". Journ. R. A. M. C., Vol. 10, 216—217, **1908**.
128. Williams, E. M., Mediterranean Fever; infection in utero. Journ. R. A. M. C., Vol. 9, 59—60, **1907**.
129. Zammit, Tem., Report on the goats ill with Mediterranean Fever bought in April 1906 and on the kids born of some of them at the Lazaretto. Journ. R. A. M. C., Vol. 10, 219—225, **1908**.
130. Zographidos, S., To nautikon nosokomeion tes melites kai o melitaiios puretos. Iatrike Proodos. Athenes **1903**.
131. — Peri puretou tes Maltas. Iatrike Proodos. Syra **1903**.
132. Zur Verth, Max Br., Unsere jetzigen Kenntnisse über die Uebertragungsart des Mittelmeerfiebers. Deutsche militärärztl. Zeitschr. Berlin, Bd. 36, 938—945, **1907**.

VI.

Streptokokken.

Von

Prof. **W. v. Lingelsheim,**

Direktor des Kgl. Hyg. Instituts in Beuthen.

Historisches.

Die Erkrankungen, welche wir jetzt auf Infektionen mit den kettenbildenden Kokken zurückführen, haben früher ätiologisch eine sehr verschiedene Beurteilung erfahren. Bezüglich der schweren Wundkrankheiten bestand allerdings schon zu Hippokrates' Zeiten die Annahme, daß hierbei besondere von der Verletzung unabhängige Ursachen mitwirken müßten. Ueber das Wesen derselben machte man sich jedoch bis in das 18. Jahrhundert nur sehr dunkle Vorstellungen. Um diese Zeit begann man in den Faulprozessen, die sich erfahrungsgemäß gerade bei sehr schweren Wundkrankheiten an dem Orte der Verletzung abspielten, resp. in den hierbei gebildeten Giften, das ätiologische Agens zu suchen. Zahlreiche Autoren (Gaspard, Leuret, Stich, Panum) beschäftigten sich mit der Begründung dieser Anschauungen, die bis in die 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts die herrschenden blieben.

Die ersten Mitteilungen über mikroskopische Befunde von Bakterien in den Leichen von an Pyämie oder Sepsis gestorbenen Personen stammen aus den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts. Koch nennt als ersten Autor Rindfleisch, der in seinem Lehrbuche der pathologischen Gewebelehre (1866) erwähnt, daß in dem Herzmuskel eines an Pyämie verstorbenen Individuums stecknadelkopfgroße Herde sich vorgefunden hätten, in deren Inhalt reichlich Vibrionen nachweisbar waren. Von da ab mehren sich die Angaben über analoge Befunde (v. Recklinghausen, Waldeyer, Heilberg & Orth, Birsch-Hirschfeld).

Der erste jedoch, der den mikroparasitären Charakter der Wundinfektionskrankheiten nicht nur erkannte, sondern auf Grund pathologisch-anatomischer Tatsachen in schon beweiskräftiger Form erwies, war Klebs. Ich will seinen Ausführungen nur die folgenden Sätze, die sozusagen sein Glaubensbekenntnis auf diesem Gebiete wiedergeben, entnehmen.

„1. Die infektiösen Wundkrankheiten werden durch parasitäre Pilze, das Microsporon septicum, erzeugt, welches sowohl bei den mit Eiterung einhergehenden, sogenannten pyämischen, wie bei den rein septischen Formen vorkommt. Die Unterscheidung zwischen Pyämie und Septikämie muß fallen gelassen werden.

2. Diese Pilzbildungen zerstören lokal die Gewebe, erregen Eiterung und dringen in die Lymph- und Gefäßbahnen ein, sie sind Ursache sekundärer, herdweiser oder diffuser Entzündungen.

3. Bei der Entwickelung des Microsporon septicum entsteht eine fiebererregende, in die Ernährungsflüssigkeit diffundierende Substanz; fortdauerndes Fieber wird durch die fortdauernde Importation dieser Substanz bei Anwesenheit der Pilze im Organismus erzeugt."

Unter den Chirurgen war es namentlich Hüter, der schon früh die Bedeutung der Bakterien nicht nur für die schweren Formen der Wundinfektion sondern auch für die einfachen Formen der Entzündung voll würdigte. Nach Hüter sind „die Monaden die wichtigsten entzündungserregenden Irritamente", „die Entzündung ist eine Epidemie ohne zeitlich eingeschränkte Dauer, welche ungefähr über die ganze Erde verbreitet ist".

Trotz alledem vermochten sich die neuen Anschauungen nicht so schnell Bahn zu brechen. Auch in dem bekannten Werke Billroths „Coccobacteria septica" aus dem Jahre 1874 werden uns die Bakterien nicht als Ursache der Eiterung überhaupt, sondern vielmehr nur als Veranlassung besonders unangenehmer Komplikationen hingestellt. Auch Pasteur nahm um diese Zeit noch keine feste Siellung gegenüber die Wundkrankheiten ein. Speziell hinsichtlich der Eiterung war er der Meinung, daß sie durch rein mechanisch wirkende Agentien, Leinwand, Kohle usw. hervorgerufen werden könnte. Erst aus dem Jahre 1880 begegnen wir Mitteilungen, aus denen hervorgeht, daß er den Staphylococcus pyogenes nicht nur vor sich gehabt, sondern auch als besondere Art erkannt und seine Bedeutung als Ursache der Eiterung voll gewürdigt hat.

Nachdem dann in Deutschland durch Koch, insbesondere auch durch seine Arbeiten über die Wundinfektionskrankheiten der Tiere, die neue Aera der Bakteriologie eingeleitet war, zeigte Ogston in seinen systematischen, auf den Kochschen Anschauungen fußenden Untersuchungen, daß man bei der Eiterung mit zwei Kokkenarten zu rechnen hätte, die sich durch verschiedene Lagerung, die eine kettenartig, die andere in fischroggen- oder weintraubenähnlichen Häufchen. unterschieden; zugleich wies er nach, daß den beiden Arten, dem in Ketten auftretenden Streptococcus (die Bezeichnung stammt von Billroth), und dem häufchenbildenden Staphylococcus, verschiedene pathogene Eigenschaften zukämen, indem der erstere mehr erysipelatoide, in den Lymphbahnen sich ausbreitende Prozesse, der letztere mehr lokalisierte Phlegmone hervorriefe.

Mit Ogston beginnt eigentlich die wissenschaftliche Geschichte der Streptokokken. Ihre feste Basis gewann sie aber erst, als das Gelingen von Reinkulturen (Fehleisen[1], Rosenbach[2]) die experimentelle Ausarbeitung ermöglichte.

Die am meisten ins Auge fallende Eigentümlichkeit der S., beinah auch die einzige, die wirklich allen S. gemeinsam ist, das Wachstum in ketten- oder perlschnurartigen Verbänden, wird durch das Bestreben des Coccus bedingt, sich nur nach einer Richtung des Raumes zu teilen und die neugebildeten Glieder in Zusammenhang unter sich und mit der Ausgangszelle zu erhalten. Die Gestalt des einzelnen

Coccus, dessen Größe zwischen etwa 0,6 μ und 1,5 μ schwankt, zeigt bei den verschiedenen Formen manche Besonderheiten. Selten treffen wir eine reine Kugelform an, in der Regel vielmehr ein Korn, das in der Achse der Kette oder senkrecht zu dieser mehr oder minder starke Abplattungen zeigt; es entsteht so je nach dem die längsovale oder querovale Form. Bei dem sogenannten S. longus überwiegt die letztere, während bei den Pneumokokken, die wir als die ausgesprochensten Vertreter der kurzen S. ansehen, die längsovale in eine deutliche Lanzettform übergeht. Geißeln sind bei den S. bis dahin nicht beobachtet worden, ebensowenig Sporen. Einzelne besonders große Kugeln, die sich wohl in älteren Kulturen finden und von manchen Autoren als Arthrosporen gedeutet wurden, dürften als Involutionsformen anzusehen sein. Ueber die tinktoriellen Eigenschaften des S. ist im allgemeinen nur zu bemerken, daß die gebräuchlichen Anilinfarbstoffe gut angenommen werden und daß bei Behandlung nach Gram keine Entfärbung eintritt. Gegenüber dem Luftsauerstoff verhalten sich die S. als fakultative Anaërobier. Von sonstigen gemeinsamen Kriterien ist noch das geringe oder fehlende Peptonisierungsvermögen hervorzuheben, wenn auch hiervon einzelne Ausnahmen in der Literatur erwähnt sind.

Außer dem Kettenwachstum sind es mithin nicht gerade sehr ausgesprochene Eigenschaften, die die ungemein zahlreichen Formen der S. miteinander verbinden. So können schon Schwierigkeiten entstehen, wenn es sich um die Entscheidung handelt, ob ein bestimmter Coccus noch zu den S. zu rechnen ist oder nicht. Noch verwickeltere Fragen ergaben sich aber bei dem Versuche, die zahllosen Varianten in ein brauchbares System zu bringen. Man wird sich hier vergegenwärtigen müssen, daß die Bakterien und insbesondere die S. sehr wenig differenzierte Lebewesen darstellen, die sich in ihren Eigenschaften in weiten Grenzen an die Verhältnisse ihrer Umgebung anzupassen vermögen. In diesem Gedankengange dürfen wir die besonderen Eigenschaften eines S. als bedingt ansehen sowohl durch die Umstände, denen er zeitig ausgesetzt ist, wie durch seine voraufgegangenen Schicksale. Diese Momente führen bei den S. nicht zur Bildung einer stabilen Zellmasse, eines Artcharakters, sondern bedingen nur gewisse, der weiteren Wandlung unterworfene Zustände. Unsere Einteilungen und Bezeichnungen laufen deshalb auf nichts mehr als auf eine Fixierung solcher mehr oder minder passagerer Zustände hinaus, sind Notbehelfe, deshalb aber doch nicht ganz wertlos, weil sie die Verständigung erleichtern und auch praktisch gewisse Schlüsse auf das pathogene Verhalten gestatten.

Für die folgende Darstellung habe ich der Klassifizierung die Kettenlänge und Kapselbildung zugrunde gelegt. Dem Rahmen des Kapitels entsprechend werden aber nur diejenigen Formen eine eingehende Erörterung erfahren, die sich zwanglos in die Gruppe S. longus der Autoren einbeziehen lassen, sowie der sogenannte S. mucosus,

---

*) In der älteren Literatur finden sich verschiedene Angaben über das Vorkommen gramnegativer Streptokokken, die sich aber zum Teil wohl durch die Art der Färbetechnik erklären lassen. Erwähnt seien hier die von Etienne[3] und Barbier[4] bei Angina gefundenen Streptokokken, die Streptokokken von Dolèris & Bourges[5], von Ziemke[6], von Marot[7], von d'Espine & Marignac. Verfasser fand einen kurzen saprophytischen Streptococcus, der auch die Gelatine verflüssigte, gramnegativ.

der eine gewisse Mittelstellung zwischen dem S. longus und den Pneumokokken einzunehmen scheint.

I. Streptococcus longus (pyogenes).

1. Morphologie, Kultur.

Der S. longus, so benannt wegen seiner Neigung, auf den üblichen flüssigen Nährböden, aber auch gelegentlich im Menschen- und Tierkörper in längeren Kettenverbänden aufzutreten, gilt für uns als der wichtigste Repräsentant der Kettenkokken, weil aus ihm die hochpathogenen Formen hervorgehen. Der Einzelcoccus, annähernd kugelig, jedoch mit leichten Abplattungen senkrecht zur Kettenachse, mißt etwa 1 μ im Durchmesser. Die Färbung gelingt leicht mit den üblichen Anilinfarben und nach Gram.

Die Kettenlänge variiert bei den verschiedenen Formen des S. longus und auch bei derselben je nach den durch den Nährboden gegebenen Bedingungen. Es scheint, daß die Bildung gerade sehr langer Ketten vielfach auf die Wirkung gewisser schädigender Einflüsse zurückzuführen ist. Hochvirulente Formen, die in unserer Nährbouillon in längeren Ketten auftreten, finden sich im Tierkörper nur in Diplokokken oder ganz kurzen Verbänden. Ebenso vermag eine Verstärkung des Peptonzusatzes oder anderer dem S. gerade zusagender Nährstoffe unter gleichzeitiger Steigerung des Wachstums zu wirken. Sehr lange Ketten sehen wir wieder bisweilen auftreten nach Zusatz von Immunserum (nur in den ersten Stunden zu beobachten), antiseptischen Mitteln oder nach Uebertragung in ein weniger zusagendes Substrat. Die ausgesprochensten Repräsentanten der kurzen S., die Pneumokokken, pflegen in Traubenzuckerbouillon zu langen Ketten auszuwachsen, sobald die Bildung freier Säure eingesetzt hat.

Die Form der Kette kann eine mehr gerade, gestreckte oder eine gewundene sein, welch letzteres die Regel ist. Bei sehr gewundener Form und reichlichem Wachstum pflegen sich die Ketten in Form knäuelartiger Konvolute zusammenzulegen. Bei manchen Formen kommt es zu einer völligen Verfilzung der benachbarten Ketten, die so fest hält, daß selbst stärkeres Schütteln die Kettenelemente nicht auseinandertreibt (S. conglomeratus). Es ist anzunehmen, daß dies Verhalten auf der Ausscheidung einer schleimigen Hüllsubstanz beruht.

Es resultieren so sehr verschiedene Möglichkeiten, in denen der S. makroskopisch (in der Bouillonkultur) und mikroskopisch auftreten kann.

Kurth[8] stellt die verschiedenen Wachstumsformen in folgender Weise zusammen:

1. die getrennt oder locker zusammenhängende,
2. die schleimig-fadenziehende,
2a. die schleimig-flockige,
3. die haut-, schuppen- und bröckelförmige.

Diesen Formen entsprechen mikroskopisch:

1. weniggliedrige, nicht geschlängelte und nicht verfilzte,
2. reichgliedrige, mäßig geschlängelte und nicht verfilzte,
2a. reichgliedrige, mäßig geschlängelte, locker verfilzte Ketten, mit Bildung lockerer Haufen,
3. reichgliedrige, sehr geschlängelte, dicht verfilzte Ketten, mit Bildung zusammengeklebter Haufen, bei fast völligem Fehlen freiliegender einzelner Ketten.

Pasquale teilt ein:

1. Bouillon mehr oder weniger getrübt, mit mehr oder weniger reichlichem, schleimig-fadenziehendem oder körnigem Bodensatze,
2. Bouillon klar mit schleimig-fadenbildendem Bodensatze,
3. Bouillon klar, mit körnigem oder fetzigem, flockigem Bodensatze.

Eine Klassifizierung auf Grund dieser Kriterien ist nicht angängig.

Die Nährböden, auf denen der S. seine morphologischen Eigentümlichkeiten am besten zur Darstellung bringt, sind die flüssigen und in erster Linie die Bouillon. In der Regel wird eine 1-proz. Peptonbouillon benutzt von neutraler oder schwach alkalischer Reaktion (5—7,5 ccm Normallauge pro 1 Liter — Indikator Rosolsäure). Für manche pathogene Formen erwiesen sich häufig stärkere Zusätze (10—15 ccm Normallauge), die den Eintritt saurer Reaktion verhindern, vorteilhaft.

Turró[9] empfiehlt saure Nährböden sowohl für die Reinzüchtung der S. als auch für die weitere Kultivierung. Die S. sollen nach diesem Autor Säure besser vertragen als viele andere Bakterien und auf sauren Nährböden Lebensfähigkeit und Virulenz besser konservieren. Die saure Beschaffenheit der Nährböden erreichte Turró entweder dadurch, daß er die Neutralisierung des Fleischwassers unterließ oder durch nachträglichen Zusatz von Säuren (6—12 Tropfen einer 1-proz. Weinsäure zu 20 ccm neutraler Bouillon), oder schließlich durch Benutzung von durch das Wachstum anderer Bakterien (Anthrax, Cholera) angesäuerten Nährböden. Uebrigens gibt auch Turró zu, daß die Auskeimung auf den sauren Nährböden eine verzögerte ist.

Erhöhung des Peptongehaltes — unter Pepton wird hier immer das Pepton Witte verstanden — auf 3—5 Proz. steigert bei den meisten S. beträchtlich die Wachstumsenergie. Manche, sonst nur kümmerlich gedeihende Formen kommen jetzt erst zu üppiger Entwickelung. Hand in Hand damit gehen bei den langen S. aber meist eine Verkürzung der Ketten und Trübung der Bouillon, namentlich bei den Formen, die schon auf der gewöhnlichen Bouillon reichliches Wachstum zeigen. Eine für alle S. sehr geeignete Bouillon wird weiter erhalten durch Auskochen des Fleisches im Autoklaven bei 150° C.

Im hohen Grade befördernd wirkt auf das Wachstum der S. ein Zusatz von Traubenzucker (0,2—1,0—2,0 Proz.). Manche Formen sind so erst zu üppigerer Entwickelung zu bringen (bei der Säuglingsenteritis gefundene S., verschiedene S. aus Vagina und Rachen usw.). Derselbe empfiehlt sich weiter für Vorkulturen oder wenn es darauf ankommt, die Anwesenheit von S. überhaupt zu erweisen.

Für die Erhaltung der Lebensfähigkeit und namentlich der Virulenz wirkt infolge der Bildung freier Säure der Zuckerzusatz sehr ungünstig. Bis zu einem gewissen Grade läßt sich dem Uebelstande durch stärkere Alkalisierung des Nährbodens oder Beifügung von Marmorstaub abhelfen.

Für gewisse Zwecke stellt das Blutserum, sei es als solches oder gemischt mit Bouillon, das geeignetste Nährsubstrat dar.

Die Bedeutung desselben für die Züchtung der pathogenen S. liegt vor allem darin, daß es bei richtiger Auswahl die Virulenz und die anderen biologischen Eigentümlichkeiten erheblich besser konserviert als die künstlichen Substrate. Für die menschenpathogenen S. ist das Menschenserum das geeignetste, und zwar sowohl das eigentliche Serum wie auch die leichter erhältliche Exsudat- und Ascitesflüssigkeit. Für die meisten Fälle empfiehlt sich eine Verdünnung mit

Bouillon vorzunehmen (2—3 Teile Serum, 1 Teil Bouillon), da auf dem reinen Serum die Auskeimung häufig verzögert ist.

Von den Tierseris ist Kaninchenserum, auch unverdünnt, sehr brauchbar, weiterhin Eselserum und Pferdeserum (Bokenham, Marmorek). Die letztgenannten, namentlich das Pferdeserum, bedürfen stets der Verdünnung resp. Vermischung mit Bouillon (Eselserum 2 T., Bouillon 1 T., Pferdeserum 2 T., Bouillon 2 T., Marmorek). Manche S. verlangen noch stärkere Verdünnung mit Bouillon (mit 5—10 Teilen). Statt des Serums ist auch defibriniertes Blut vielfach benutzt. Das Wachstum ist auch auf diesem Nährboden nicht gerade üppig, soll aber nach manchen Autoren gleichwohl die Virulenz sehr gut erhalten. Das Wachstum der S. auf den serum- resp. bluthaltigen Nährböden entspricht nicht immer ganz demjenigen in der Bouillon, sowohl was die Ueppigkeit wie die Länge und Lagerung von Ketten betrifft. Nicht selten beobachtet man in Serumbouillonkulturen feinkörnige Fällungen, die sich nach einiger Zeit als Niederschläge zu Boden setzen. Am deutlichsten tritt das Phänomen auf, wenn der Bouillon gleichzeitig Zucker zugesetzt ist, was darauf hinweist, daß die Fällung des Eiweißes durch Säurewirkung bedingt ist.

Das Wachstum des S. ist auf allen flüssigen Nährböden bei Brüttemperatur nach spätestens 2—3 Tagen abgeschlossen. Auf einer mit S. bewachsen gewesenen Bouillon keimen bei nochmaliger Aussaat keine Streptokokken mehr aus, wohl aber andere Bakterien, was von Marmorek[10] als Beweis für die Arteinheit der S. angesehen wurde.

Die S. bedürfen zu ihrer Entwickelung reichlich Feuchtigkeit. Auf festen Nährböden bleibt das Wachstum spärlich und zeigt nur wenig Charakteristisches. Auf der Agarplatte erscheint die Einzelkolonie als ein graues oder gelbgraues Knöpfchen, das auch bei isolierter Lage selten 0,5 mm im Durchmesser überschreitet. Bei mikroskopischer Betrachtung erscheinen die im Agar liegenden Kolonien als bräunliche runde oder wetzsteinförmige Gebilde ohne Zeichnung. Die oberflächlichen sind mehr oder weniger rund und zeigen eine feinkörnige Granulierung, bisweilen mit strahlenförmiger Anordnung. Der Rand ist, namentlich bei schon etwas älteren Kolonien, nicht ganz glatt, sondern infolge überragender Kettenschlingen wellig. Das Aussehen der Agarstrichkultur wechselt auch bei demselben S. nach der Beschaffenheit des Agars (Wassergehalt) und der Menge des Aussaatmateriales erheblich. Bei reichlicherer Impfung zeigt sich die Kultur als aus feinsten grauweißen, opaken, mehr oder weniger konfluierenden Kolonien zusammengesetzt, die in ihrer Gesamtheit je nach der Reichlichkeit des Wachstums bald mehr den Eindruck einer hauchartigen Trübung, bald mehr den eines grau durchscheinenden Rasens machen. Im Wachstum diffizilere Formen ergeben häufig nur in dem Kondenswasser und in dessen nächster Umgebung eine deutliche Entwickelung.

Im Agarstich entsteht je nach der Reichlichkeit der Aussaat ein mehr konfluierender Belag oder eine aus distinkten, kugeligen, graugelben Kolonien bestehende Kultur. Entsprechend dem Verhalten der S. zum Sauerstoff entwickelt sich dieselbe entweder mehr in den oberen Partien des Impfstiches — event. mit Bildung eines Hofes um die Einstichstelle — oder in den tieferen.

Ueppigere Kulturen lassen sich erhalten durch Zusatz von genuinem Eiweiß, Ascitesflüssigkeit, Menschen- oder Tierserum, Blut.

Koaguliertes Eiweiß, für sich allein oder in Verbindung mit Nähragar pflegt den Nährboden nicht zu verbessern.

Auf traubenzuckerhaltigem Agar gezüchtet bewirken starke säurebildende S. eine eigentümliche Veränderung des Nährbodens, die zunächst als Trübung auftritt, weiterhin den Agar in eine weißliche undurchsichtige Masse verwandelt. Solche Formen sind unter anderen von Pasquale[11], Libmann[12] beschrieben; nach E. Fränkel[13] würde auch der S. viridans dazu gehören. Das Phänomen beruht, wie Verfasser früher nachweisen konnte, auf der bei saurer Reaktion eintretenden Ausfällung der in dem Nährboden enthaltenen Albumosen durch das Agarkolloid und kann als Kriterium für eine intensive Säurebildung aufgefaßt werden.

Das Wachstum der S. auf Gelatine entspricht bis auf die langsamere Entwickelung dem auf Agar. Verflüssigung tritt bei einer Temperatur, die 22° nicht übersteigt, von seiten der zu dem S. longus gehörigen Formen nicht ein. Ein gewisses Peptonisierungsvermögen kommt aber auch diesen S. zu und wird nach Pane erweisbar, wenn dieselben bei 28—29° gezüchtet werden. Gelatine, die solche Temperaturen ohne Verflüssigung verträgt, läßt sich unschwer herstellen, wenn bei ihrer Bereitung höhere Hitzegrade nach Möglichkeit ausgeschlossen werden. Pane stellte eine 13-proz. Fischleimgelatine her, die erst bei 30° flüssig wurde. Hier entwickelten angeblich die S., welche aus Eiterungen stammten, peptonisierende Wirkungen, nicht aber solche aus Erysipelen.

Ueber das Wachstum der S. auf der Kartoffel gehen die Angaben der Autoren nicht unerheblich auseinander. Der Grund hierfür liegt zum Teil darin, daß die Kartoffel ein in seiner Zusammensetzung schwankendes Substrat darstellt, dann auch darin, daß dem subjektiven Ermessen ein ziemlich großer Spielraum in der Beurteilung dessen bleibt, was noch als Wachstum aufzufassen ist. Fehleisen gab an, daß der Erysipelcoccus auf Kartoffel wachse, während die meisten übrigen Autoren negative Resultate zu verzeichnen hatten. Zurzeit darf man wohl den Satz aufstellen, daß die meisten Formen der langen S. auf diesem Nährboden keine oder eine nur geringfügige, erst nach mehrtägigem Aufenthalt im Brutschranke in Erscheinung tretende Entwickelung zeigen.

2. Biologie, Resistenz.

Das Wachstumsoptimum aller pathogenen S. liegt in der Nähe der Brüttemperatur. Im übrigen variieren die Temperaturgrenzen, bei denen noch Entwickelung stattfindet, nach oben und unten nicht unerheblich. Auch bei demselben S. können hier durch den Einfluß verschiedener Züchtung Verschiebungen eintreten. Einige Anhaltspunkte mögen die folgenden Ermittelungen geben. Hartmann[14] fand bei Erysipelkokken:

die Entwickelung bei 12°—15° langsam,
20° gut,
24° rasch und kräftig,
35° „
37° „
40,5° minder reichlich,
42,3° keine Entwickelung.

Andere Grenzen gibt Arloing[15] an. Hiernach ist das Wachstum bei den S. der Septikämie bei 35° am üppigsten, nimmt erst bei 43° ab und hört bei 45°—47° auf. Nach de Simone liegt das Optimum einige Grade unter der Brütwärme bei 28—30°.

Dem Luftsauerstoffe gegenüber verhalten sich die S. als fakultative Anaërobier. Manche scheinen bei Luftabschluß sogar besser zu gedeihen, einzelne sollen obligat anaërob und nur bei genauer Innehaltung der bei anaëroben Bakterien bekannten Züchtungsbedingungen zum Wachstum zu bringen sein.

Menge & Krönig[16] wollen aus dem Scheidensekret obligat anaërobe S. gezüchtet haben, die sich sehr empfindlich gegenüber dem Luftsauerstoffe verhielten. Von Koblank[17] wurden die Angaben bestritten. Aber auch Natvig[18], Schottmüller[19], Hamm[20] scheint nachher die Züchtung solcher S. gelungen zu sein. Gräf & Wittneben[21] gewannen aus dem Eiter eines Halsabszesses und aus dem eines Hirnabszesses S.-Stämme, die sich morphologisch und tinktoriell wie der S. longus verhielten, zu ihrer Reinkultivierung aber anaërobe Bedingungen erforderlich machten; die S. gediehen am besten auf traubenzuckerhaltigen Nährböden und bei schwach saurer Reaktion.

Die den Luftsauerstoff mehr oder minder ablehnenden S. werden in ihrer Entwickelung begünstigt durch den Zusatz reduzierender Stoffe, von denen sich namentlich das indigsulfosaure Natron (0,05 Proz. bis 0,075 Proz.) als Zusatz zum Nährboden (Agar) empfiehlt. Die so hergestellten Stichkulturen zeigen je nach Intensität und Schnelligkeit der Reduktion verschieden starke Farbenänderungen. Zuerst tritt in den unteren Teilen des Röhrchens eine Gelbfärbung ein, die sich langsam nach oben fortsetzt, wobei sich die blaue Farbe zunächst aufhellt, um weiter durch Grün, Gelblichgrün in Goldgelb überzugehen. An der Oberfläche bleibt eine 1—2 cm dicke Schicht unverändert. Nach Gordon[22] soll auch Neutralrot, wenigstens in Bouillon, von den pathogenen langen und den aus Speichel gezüchteten S., nicht aber von den „kurzen" reduziert werden. Von den Nachuntersuchern (Baumann[22]) und andern konnte diese Angabe nicht bestätigt werden; anscheinend kommt nur einzelnen Formen eine Wirkung auf Neutralrot zu.

Aut die Erhaltung von Lebensfähigkeit und Virulenz übt der Luftsauerstoff einen ungünstigen Einfluß aus. Am längsten erhalten sich beide Eigenschaften in Stichkulturen, namentlich wenn noch die Wirkung niederer Temperatur hinzutritt und die beimpften Röhrchen, ohne daß die S. vorher zum Auswachsen gebracht sind, im Eisschranke aufbewahrt werden.

Wie schon erwähnt, wird das Wachstum nahezu sämtlicher S. durch Zusatz von Traubenzucker wesentlich begünstigt. Aehnlich wie Traubenzucker verhält sich Glykogen. Aus den genannten Zuckerarten wird Milchsäure (aktive und inaktive) geliefert, deren Menge von dem Zuckergehalte des Nährbodens und der Empfindlichkeit des S. gegenüber freier Säure wesentlich abhängig ist. Auf einer gewöhnlichen Bouillon von einer Alkaleszenz von 10 ccm Normalnatronlauge pro Liter ergaben vergleichende Untersuchungen eine Säureproduktion von 10—15 ccm Normalsäure pro Liter. Bei Zusatz von 0,1 Proz. Traubenzucker kann sich dieselbe auf 30 bis 50 ccm pro Liter erhöhen. Zur Feststellung der Säureproduktion eignet sich am besten die Bouillon, weil diese ein üppiges Wachstum gestattet. Als Indikator bei der Titration wurden von Pasquale und Verfasser Rosolsäure als geeignet befunden. Beziehungen der Säure-

bildung zur Virulenz haben sich nicht ergeben, ebensowenig Anhaltspunkte für die Charakterisierung bestimmter Arten. Ueber die eigentümlichen Veränderungen des zuckerhaltigen Agars unter der Einwirkung stark säureproduzierender S. war schon im vorigen Abschnitt das Nötige mitgeteilt.

Ueber das Verhalten der S. gegenüber den übrigen Zuckerarten gehen die Angaben noch wesentlich auseinander. Bei den von Gordon*) an einem sehr zahlreichen Materiale vorgenommenen Prüfungen bildeten 300 aus dem Speichel gesunder Personen gezüchtete S. in Lackmusbouillon mit Saccharose und Laktose Säure, selten mit Raffinose und Salicin, niemals mit Mannit. 300 aus Faeces stammende S. zersetzten außer Saccharose regelmäßig Salicin, häufig Laktose, seltener Raffinose und Mannit. Von den 200 aus dem erkrankten Körper stammenden S. wurde regelmäßige Saccharose und Laktose unter Säurebildung zersetzt, nur selten einer der übrigen Stoffe. Salomon[24] prüfte 18 Kohlehydrate an 78 Stämmen verschiedener Herkunft. Dulcit, Isodulcit und Inulin wurden von keinem Stamme, Erythrit von 1, Adonit von 2 Stämmen verändert, während Dextrose, Lävulose, Maltose, Laktose, Saccharose und Amylum solubile bei 41 von 58 Stämmen unter Säurebildung zersetzt wurden. Am geeignetsten erwiesen sich nach Salomon zur Untersuchung Glyzerin, Arabinose, Mannit, Raffinose und Amylum solubile. Gegenüber Dextrose, Lävulose, Maltose und Saccharose verhielten sich die geprüften S. gleichmäßig; ein Stamm, der die eine Zuckerart angreift, zerlegte auch die andere.

Auf Grund seiner Versuche schlägt Salomon folgende Einteilung der S. vor:

A. Gruppe des Strept. pyogenes:

I. Strept. pyogenes: Säurebildung aus Amylum solubile, dagegen bleibt Glyzerin, Mannit und Raffinose unverändert.

II. Aus Blut gezüchtete Stämme: Säurebildung aus Glyzerin und Mannit.

B. Gruppe des Strept. mucosus:

I. Säurebildung aus Glyzerin, Arabinose und Mannit, unverändert bleiben Raffinose und Amylum solubile.

II. Greifen nach 24 Stunden keinen, nach 48 Stunden selten einen der Nährböden an, von denen Dextrose anscheinend bevorzugt wird.

Die Einteilung zeigt wenigstens, wie unsicher das Verhalten der S. gegenüber allen diesen Zuckerarten ist und wie wenig damit bei einer Klassifizierung gerechnet werden kann. Zu diesem Resultat führen auch die Arbeiten fast aller anderen Autoren, die sich mit der Frage beschäftigten. Nieter[25] prüfte 65 Stämme, die aus menschlichen Krankheitsfällen, Speichel, Faeces, Haut gesunder Personen gezüchtet waren. Es ergab sich daraus, daß Traubenzuckerlackmusbouillon von sämtlichen Stämmen zersetzt wird, ebenso Traubenzucker-Barsikowlösung, nicht aber Milchzuckerlackmusbouillon und Milchzucker-Barsikowlösung, die meist völlig unverändert blieben oder erst nach mehreren Tagen eine Rotfärbung erkennen ließen. Auch Vergärung unter Gasbildung konnte bei Zusatz von 1 Proz. Zucker bei keiner der geprüften Zuckerarten (Dulcit, Isodulcit, Mannit, Inulin, Raffinose, Maltose, Salicin, Lävulose, Milchzucker, Saccharose) beobachtet werden.

*) Nach Kruse, Allgemeine Mikrobiologie.

Nach früheren Versuchen des Verfassers, die sich nur auf den aus menschlichen Krankheitsfällen gezüchteten langen S. beziehen, wird von den Zuckerarten regelmäßig nur Traubenzucker angegriffen, demnächst Maltose, nur unregelmäßig und in geringem Grade Laktose, Lävulose, Saccharose. Bei allen diesen Versuchen ist zu berücksichtigen, daß für die Zerlegung aller der schwerer angreifbaren Zuckerarten die Ueppigkeit des Wachstums und die Dauer der Beobachtung eine wichtige Rolle spielen. Hierauf dürfte es bei den meisten zum Teil stark abweichenden Angaben der Autoren hinauskommen.

Eine gewisse praktische Bedeutung hatte die Prüfung von S. gegenüber Milchzucker gewonnen. E. Fränkel[26] hatte angegeben, daß sich mit Hilfe des Lackmuslaktoseagars von Drigalski & Conradi der von Schottmüller[27] als S. mitis seu viridans beschriebene S. leicht von Pneumokokken unterscheiden ließe. Während der letztere nach allen Angaben auf dem genannten Nährboden nur sehr kümmerlich gedeiht, sollte der S. mitis in sehr üppiger grauweißer Schicht unter gleichzeitiger intensiver Rotfärbung des Agars auftreten. Beitzke & Rosenthal[28], Baumann[29], Nieter[30], Scheib konnten diese Angabe nicht bestätigen und sehen in dem Lackmuslaktoseagar einen auch für den S. mitis sehr ungeeigneten Nährboden.

Die Koagulation der Milch ist wohl lediglich als eine Säurewirkung aufzufassen. Diejenigen Formen, die den Milchzucker anzugreifen vermögen (S. viridans), koagulieren auch die Milch.

In höherem Grade als das Verhalten gegen die Kohlehydrate hat die blutlösende Fähigkeit der langen S. das wissenschaftliche Interesse in Anspruch genommen. Marmorek[31] hatte schon 1895 darauf aufmerksam gemacht, daß die S. das Hämoglobin der roten Blutzellen frei machen, und zwar nicht nur in vitro, sondern auch innerhalb der lebenden Gefäße. Diese blutlösende Fähigkeit sollte nicht nur den S. allein zukommen, sondern auch einen Gradmesser für die Virulenz abgeben. Vom Verfasser und anderen konnten die Marmorekschen Angaben, wenigstens für die meisten pathogenen langen S. und soweit die Tatsache der Blutlösung an sich in Betracht kam, bestätigt werden. Vor allem aber war es Schottmüller[27], der die Aufmerksamkeit auf die hämolysierende Fähigkeit der S. lenkte, indem er sie durch eine Aenderung der Versuchsanordnung differentialdiagnostisch zu verwerten suchte. Schottmüller brachte die S. nicht auf flüssige, sondern auf feste Blutnährböden (2 ccm Blut zu 5 ccm flüssigem Agar, nach Erstarren der Mischung Aufstrich des Impfmaterials). Die Mehrzahl der langen, pathogenen S. waren dann schon nach 18-stündigem Wachstum bei Brüttemperatur dadurch kenntlich, daß sie sich mit einem deutlichen, 2—3 mm breiten, hellen Hofe umgeben hatten, der durch Abgabe des Hämoglobin von seiten der roten Blutzellen und Diffusion desselben in die Umgebung entstanden war. Abweichend verhielten sich nur gewisse lange S., die Schottmüller als S. mitior oder viridans bezeichnet. Diese zeigten unter den gleichen Verhältnissen keine Hofbildung, und die Kolonien waren nur als feine, zunächst farblose, später grau- oder grünschwarze Punkte auf der Agaroberfläche sichtbar. Aehnliches Verhalten wie der S. viridans zeigen auch die Pneumokokken.

Aber auch auf flüssigen Nährböden (z. B. Bouillon mit etwa 0,5 ccm Blut) tritt die Hämolyse sehr deutlich hervor. Bei Beimpfung

mit stark hämolytischen Stämmen sieht man schon nach Stunden den burgunderroten Farbstoff von den am Boden liegenden Blutkörperchen aufsteigen. Wird die Kultur bei weiterem Verbleiben im Brutschrank ab und zu geschüttelt, so kann schon nach 24 Stunden der gesamte Blutfarbstoff in Lösung gegangen sein. Bei weiterem Verbleiben der Kultur im Brutschranke verwandelt sich die burgunderrote Farbe in eine braunrote Farbe. Spektroskopisch zeigt sich entsprechend ein Uebergang des Spektrums des Oxyhämoglobins in das des neutralen Methämoglobins (Rieke[32], Grüter[33]).

Die Prüfung auf die hämolysierende Fähigkeit muß naturgemäß, wenn sie vergleichbare Resultate liefern soll, immer unter genau den gleichen Verhältnissen vorgenommen werden. Je nach der zugesetzten Blutmenge können sich, namentlich bei Verwendung fester Nährböden, ganz verschiedene Resultate ergeben. Schwach hämolysierende Wirkungen kommen fast allen S., auch dem viridans und dem Pneumokokken zu, sie treten aber als solche bei einem reichlichen Blutzusatz nicht in Erscheinung. Kommt es also darauf an, überhaupt solche Wirkungen nachzuweisen, so wird man geringe Blutzusätze wählen müssen. Weiter ist auch bei den Versuchen die Herkunft der roten Blutkörperchen zu berücksichtigen. Am stärksten soll nach Kerner[34] das S.-Hämolysin auf die Blutkörperchen des Hundes, am schwächsten auf die der Menschen und des Frosches wirken. Daß weiter die Menge des Aussaatmateriales und die Dauer der Beobachtung eine Rolle spielen, braucht nicht weiter hervorgehoben zu werden.

Die hämolysierende Fähigkeit des S. schien anfangs mit der Tätigkeit der lebenden Zelle eng zusammenzuhängen. Bouillonfiltrate, auch Blutbouillonfiltrate, stark hämolysierender Stämme waren ohne Wirkung. Besredka[35] gelang es aber nicht nur, mit Blutfiltraten von an akuter S.-Infektion gestorbenen Kaninchen, sondern auch mit Serumkulturfiltraten stark hämolytische Wirkungen zu erzielen. Dasselbe gelang weiterhin auch Kerner[34], Landsteiner[206] und Braun[207]. Nach dem letztgenannten Autor sind für die Hämolysindarstellung am besten junge, 8—10-stündige, aber reichlich gewachsene Kulturen geeignet, da das Hämolysin bei Brüttemperatur schnell verschwindet.

Nach den bisherigen Versuchen scheint die hämolytische Substanz recht labil zu sein; eine 15 Minuten lange Erhitzung auf 55—60° ruft schon Abschwächung hervor, noch längeres Erhitzen (30 Min.) soll die Wirkung zerstören*). Auch durch Zusatz von Kochsalz (2 Proz.) wird die Hämolyse deutlich behindert. Es liegen also hier manche Analogien mit sonst bekannten Fermenten und Toxinen vor. Die der Auflösung der Blutzellen später folgende Umsetzung des Hämoglobins in das neutrale Methämoglobin, wodurch der Farbenumschlag der Kulturen von Rot in Braun erfolgt, ist im Gegensatz zur Hämolysinbildung eine allen S., und wahrscheinlich nicht diesen allein, zukommende Fähigkeit. Sie ist nicht an die Lebenstätigkeit der S. gebunden und kann auch durch abgestorbenes Material hervorgerufen werden. Durch Hitze wird sie weniger leicht als das Hämolysin angegriffen, durch längeres Kochen aber auch zerstört (Grüter[33]).

Die Haltbarkeit der S. auf künstlichen Nährböden ist bei den verschiedenen Formen nach der Beschaffenheit des Substrates und der einwirkenden Temperatur sehr verschieden. Am längsten über-

*) Nach Besredka zerstört erst eine 2-stündige Erhitzung auf 70°.

leben noch die langkettigen Formen, die uns das Erysipel, die Phlegmone und manche Eiterungen liefern. In Bouillon und Agarausstrich bleiben sie bei Zimmertemperatur durch vier bis sechs Wochen leicht übertragbar. Einzelne Kokken überdauern auch noch längere Zeit, so daß die Uebertragung reichlicheren Materiales (ganzer Bodensätze von Bouillonkulturen) häufig noch nach Monaten neue Kulturen ergibt. Bessere Resultate als Bouillon und Agar ergeben die im vorigen Abschnitt erwähnten Serumbouillongemische. Neben der Beschaffenheit des Substrates ist noch die Fernhaltung des Sauerstoffs von Wichtigkeit. Am längsten konservierbar sind, wie schon erwähnt, Gelatinestichkulturen, namentlich, wenn sie im Eisschrank aufbewahrt werden.

Viel kurzlebiger als die genannten legitimen Vertreter des Erysipels und der Eiterung erwiesen sich manche aus dem Rachen gewonnene Formen. Schon Raskin[36] fiel auf, daß die S., die sie aus Scharlachfällen gezüchtet hatte, in 14 Tagen in ihren Kulturen abgestorben waren. Analoge Beobachtungen machte Kurth mit seinem S. conglomeratus, der nur 10—20 Tage lebensfähig blieb. Ebenso zeichnen sich die von Meyer aus Tonsillenbelag bei Gelenkrheumatismus gezüchteten S. durch große Hinfälligkeit auf künstlichen Nährböden aus. Es ist das also eine Eigenschaft, die manche S. der angegebenen Herkunft zeigen.

Auch für die Haltbarkeit der S. im angetrockneten Zustande lassen sich keine ganz präzisen Zahlen angeben. In Häglers Versuchen hielten sich Erysipelkokken, an Mull angetrocknet, 14—36 Tage lebensfähig. Kurth fand seinen S., wenn er schnell lufttrocken gemacht wurde, sogar 5—6 Wochen haltbar, also länger als in Kulturen. In feinsten Tröpfchen verspritzte S. hatten dagegen in den Kirsteinschen[38] Versuchen nur eine Lebensdauer von 10 Tagen (bei Aufbewahrung im diffusen Tageslicht). Recht widerstandsfähig fand Germano[39] die S., wenn er Kulturmaterial oder Eiter an Zimmerstaub angetrocknet hatte. Die verschiedenen Stämme verhielten sich allerdings nicht gleichmäßig, manche widerstanden aber monatelang der Austrocknung. Wichtig erwies sich dabei die Menge des Eintrocknungsmateriales, was auf den Schutz gegen die Einwirkung der Luft bezogen werden muß. Auch diese Beobachtung weist darauf hin, daß außer der Beschaffenheit des S. noch eine Reihe anderer Momente für die Konservierung im trockenen Zustande maßgebend sind. S., die mit Blut oder Eiter angetrocknet waren, hielten sich in früheren Versuchen des Verfassers fast doppelt so lange lebensfähig als angetrocknete Bouillon- oder Agarkulturen. In Betracht kommen weiter noch der Modus der Eintrocknung, ob dieselbe schnell oder langsam von statten geht, die umgebende Temperatur und die Belichtung.

Auch manche Erfahrungen aus der Praxis sprechen für die Möglichkeit einer längeren Konservierung. W. Busch gelang es, eine Kranke mit malignem Lymphom dadurch mit Erysipel zu infizieren, daß er sie in ein Bett legte, in dem erfahrungsgemäß Personen mit offenen Wunden dasselbe acquirierten. Es spricht auch für eine längere Haltbarkeit des Virus, daß gerade der enhospitale Einfluß des Erysipels erst Jahre nach der Einführung der antiseptischen Wundbehandlung erloschen ist.

Ueber das Verhalten des S. longus gegenüber entwickelungshemmenden Mitteln liegen frühere Versuche des Verfassers vor, die tabellarisch kurz wiedergegeben sein mögen.

Entwickelungshemmung trat danach in Bouillon (bei Brüttemperatur) ein bei folgenden Konzentrationen verschiedener Mittel (nebenstehende Tabelle).

Präparat	Streptococcus (Erysipel)	a	b	c
		Entwickelungshemmung trat ein bei einem Prozentgehalte von	Entwickelungshemmung trat ein bei einem Verhältnis von	Normallauge resp. Normalsäuresatz pro Liter, welcher zur Entwickelungshemmung ausreicht
Natronlauge	Strept. erysipel.	0,244	1 : 416	65
Salzsäure	„ „	0,032	1 : 3125	10
Schwefelsäure	„ „	0,049	1 : 2040	10
Oxalsäure	„ „	0,066	1 : 1492	15
Sublimat	„ „	0,0015	1 : 65000	—
Quecksilberoxycyanid	„ „	0,0014	1 : 70000	—
Goldkaliumcyanid	„ „	0,0011	1 : 85000	—
Thalliumkarbonat	„ „	0,018	1 : 5500	—
Lithiumchlorid	„ „	0,25	1 : 400	—
Karbolsäure	„ „	0,18	1 : 550	—
Malachitgrün	„ „	0,001	über 1 : 100000	—
Pyoktanin (Methylviolett)	„ „	0,0025	„ 1 : 40000	—

Abtötung trat ein bei Zimmertemperatur in Nährbouillon von 5 bis 7,5 ccm Normalnatronlauge Alkaleszenz pro 1 l bei folgenden Konzentrationen:

Präparat	a	b	c	d
	Abtötung trat ein nach $^1/_4$-stdg. Einwirkung bei einem Proz.-Gehalt von	Abtötung trat ein bei $^1/_4$-stdg. Einwirkung bei einem Verhältnisse von	Abtötung trat ein bei 2-stdg. Einwirkung bei einem Proz.-Gehalt von	Abtötung trat ein bei 2-stdg. Einwirkung bei einem Verhältnisse von
Salzsäure	0,66	1 : 150	0,40	1 : 250
Schwefelsäure	0,66	1 : 150	0,40	1 : 250
Natronlauge	1,18	1 : 85	0,76	1 : 130
Ammoniak	6,66	1 : 15	4,00	1 : 25
Kohlensaures Natron	10,00	1 : 10	6,66	1 : 15
Sublimat	0,066	1 : 1500	0,040	1 : 2500
Sublimat 1 Gewtl. / Lithionchlorid 2 Gewtl.	0,066	1 : 1500	0,036	1 : 2750
Quecksilberoxycyanid	0,066	1 : 1500	0,040	1 : 2500
Goldkaliumcyanid	0,090	1 : 1100	0,066	1 : 1500
Kupfersulfat	0,80	1 : 125	0,50	1 : 200
Eisenchlorid	0,28	1 : 350	0,20	1 : 500
Jodtrichlorid	0,20	1 : 500	0,133	1 : 750
Wasserstoffsuperoxyd	2,86	1 : 35	2,00	1 : 50
Karbolsäure	0,50	1 : 200	0,33	1 : 300
Kresol	0,56	1 : 175	0,40	1 : 250
Lysol	0,50	1 : 200	0,33	1 : 300
Kreolin	1,25	1 : 80	0,76	1 : 130
Rotterin	1,53	1 : 65	1,00	1 : 100
Naphthylamin	1,33	1 : 75	0,80	1 : 125
Malachitgrün	0,055	1 : 1800	0,03	1 : 3000
Pyoktanin	0,22	1 : 450	0,24	1 : 700

Ziemlich widerstandsfähig erweist sich der S. longus gegenüber der Einwirkung höherer Temperaturen. Erwärmung der Aufschwemmung einer Agarkultur in 0,81-proz. Kochsalzlösung auf 60° durch eine Stunde bewirkt keine völlige Abtötung, auch zweistündige Erwärmung auf die angegebene Temperatur führt nicht immer zum Ziel. Erst bei einer Temperatur von 70° kann man bei einstündiger, von 65° bei zweistündiger Einwirkung sicher auf Abtötung rechnen.

Auch die Kälte scheint die S. wenig zu schädigen. In den Hartmannschen Versuchen erwiesen sich durch 2 Tage gefrorene Bouillonkulturen als gut erhalten, ebenso Gelatinekulturen, welche durch 24 Stunden Temperaturen von —9° und —12° ausgesetzt gewesen waren.

Uebersicht über Formen des S. longus (pyogenes),

denen von manchen Autoren nach ihrem morphologischen und biologischen Verhalten eine besondere Stellung zugewiesen wird.

1) Obligat anaërobe S. (Krönig[16], Natvig[18]).

2) S. conglomeratus. Von Kurth[40] bei Scharlachangina gefunden, weiter auch von Klein, Tavel, Thalmann. Wahrscheinlich auch identisch mit den von Raskin[36] beschriebenen S. Charakteristisch für den S. ist die Bildung fest zusammenhängender Konglomerate in Bouillonkultur, die klar bleibt. Am Boden haben sich die S. zu einer festen Membran verfilzt, die auch bei stärkerem Schütteln sich nicht völlig zerteilen läßt. Im mikroskopischen Präparate liegen die meist sehr kleinen Kokken in dichten Haufen, daneben nur wenige kurze oder mittellange Kokken. Seine Lebensdauer in Bouillon ist eine kurze und beträgt selten über 10 bis 14 Tage. Nach Kurth soll er für Mäuse sehr pathogen sein. Das hämolytische Vermögen wurde von Thalmann geprüft und für die meisten Stämme als gering angegeben.

3) S. longissimus. Nach Thalmann[41] ein ständiger Bewohner der Tonsillen. Wahrscheinlich identisch mit dem von Friedrich[42] aus Nasen- und Rachensekret bei Influenza gezüchteten S. Die Bouillon wird auch von dem S. longissimus völlig klar gelassen, die Kulturmassen vereinigen sich aber nicht wie beim S. conglomeratus zu einer festen, nur in Bröckel sich zerteilenden Haut, sondern liegen als ein oder mehrere große schleimige Flocken auf dem Boden des Röhrchens. Die Flocken gehen beim Schütteln zunächst in kleinere Flöckchen über und lösen sich schließlich diffus. Im mikroskopischen Präparate erscheinen die Ketten außerordentlich lang und sind oft durch mehrere Gesichtsfelder verfolgbar. Die Form der Glieder ist im allgemeinen nicht ganz rund, sondern ovoid. Die Lebensdauer der S. in Bouillon ist wie die des S. conglomeratus erheblich geringer als die der übrigen langen S. und erreicht oft nicht 10 Tage, soll aber bei Aufbewahrung in Bruttemperatur sich bis 4 und 6 Wochen halten können. Pathogenität gegenüber weißen Mäusen ist in geringem Grade vorhanden. Die Tiere sterben nach subkutaner Injektion von etwa 0,3 Bouillonkultur, doch erweist sich das Herzblut steril. Die hämolysierende Fähigkeit fehlt oder ist ganz geringfügig. Auf Blutagarplatten zeigt der S. nach 24-stündigem Wachstum bei Bruttemperatur flache, leicht bräunlich gefärbte, meist nicht ganz regelmäßige Kolonien, die einen grünlichen oder grünblauen Hof aufweisen.

4) S. mitis seu viridans. So bezeichnet Schottmüller S.[27], die sich vorvorwiegend bei gewissen Endocarditiden fanden, und sich von den sonstigen langen pathogenen Formen unterscheiden sollen. Bei Züchtung auf Menschenblutagar (2:5) läßt der S. keinen durch Hämolyse bedingten Resorptionshof erkennen, vielmehr treten die Kolonien als feine, fast farblose, später grau- bis grünschwarze Punkte auf. Der Impfstrich stellt nach 24-stündigem Wachstum bei 37° eine sehr feine, graue oder schwarzgraue Auflagerung dar. Die Bouillonkultur ist diffus getrübt. Im mikroskopischen Präparate finden sich Diplokokken, kürzere, aber auch ganz lange Ketten, die aus ziemlich kleinen, etwa 0,6—1 μ messenden kugeligen Kokken zusammengesetzt sind. Milchzucker wird von dem S. mitis angegriffen, Milch in 1—3 Tagen koaguliert, Lackmusmolke gerötet. Auf Lackmuslaktoseplatten gedeiht er nach E. Fränkel ziemlich üppig im Gegensatz zum Pneumococcus. Die Virulenz gegenüber Mäusen und Kaninchen wird übereinstimmend als sehr gering angegeben. Was die Fundorte des S. mitis betrifft, so kommen, wie schon erwähnt, namentlich chronische Endocarditiden in Be-

tracht, die nach E. Fränkel klinisch durch ihren protrahierten Verlauf, gewisse Eigentümlichkeiten der Temperaturkurven und Malignität ausgezeichnet sind. Zweitens Erkrankungen der oberen Luftwege und der mit ihnen kommunizierenden Organe (Conjunctivitis, Rhinitis, Bronchitis, Lungenabszeß, Pleuraempyem) sowie Affektionen des Darmes und der mit ihm in Verbindung stehenden Organe (Enteritis, Perityphlitis, Pankreasnekrose, Leberabszeß, Peritonitis). Diese Fundorte lassen vermuten, wie es auch Schottmüller annimmt, daß sich diese S.-Form wohl häufiger auf den Schleimhäuten aufhält und vielleicht identisch ist mit den von einigen Autoren (Kruse, Pansini & Parquale) beschriebenen S. der Schleimhäute.

3. Die Streptokokken im Tierversuche.

Die aus Krankheitsprozessen beim Menschen stammenden langen S. sind, ohne daß eine Tierpassage voraufgegangen ist, in ihrer überwiegenden Mehrzahl für Kaninchen und Mäuse wenig pathogen. Ratten erkranken wohl nach Einverleibung stärkerer Dosen, sterben aber selten. Ebensowenig empfindlich erweisen sich Meerschweinchen, Katzen und Hunde. Pferde, Rinder, Ziegen, Schafe, reagieren bisweilen mit leichten Temperatursteigerungen, nach Einverleibung größerer Mengen lokal auch mit Abszessen. Von den Vögeln sind nur wenige Arten (Sperlinge, Wachteln, Tauben) geprüft. Wachteln sollen nicht ganz refraktär sein.

Gelegentlich sind auch direkt aus dem menschlichen Körper tierpathogene Formen gezüchtet, so von Petruschky*), v. Behring, Seligmann[43], Meyer**).

Die bei Spontaninfektionen der Tiere vorkommenden S. zeigen vielfach ein abweichendes Verhalten auch gegenüber unseren kleinen Versuchstieren. Pathogen für Meerschweinchen waren die S. von Binaghi, der S. radiatus von Klein. Der Diplococcus der Brustseuche der Pferde, dessen Zugehörigkeit zu den S. allerdings zweifelhaft ist, tötete Ratten usw. usw.

Mäuse reagieren nach Einverleibung von für sie virulenten S. mit einer in 1—4 Tagen tödlich verlaufenden Allgemeininfektion. Vom Orte der Applikation (Haut an der Schwanzwurzel), wo zunächst eine lebhafte Vermehrung stattfindet, invadieren die S. das umgebende lockere Bindegewebe, und gelangen auf dem Wege durch die Lymphbahnen in das Blut und die Organe, wo sie sich post mortem in größerer oder geringerer Zahl nachweisen lassen. War das Material weniger virulent, so kommt es zunächst zu lokaler Abszeßbildung, und erst nach längerem Krankheitsverlaufe (8—14 Tagen) zu Allgemeininfektion und Tod. War die Virulenz noch geringer, so tritt nach Entleerung des Eiters Heilung ein, in anderen Fällen bildet sich nur ein Infiltrat, das zum Haarausfall, aber nicht zu Eiterung und Nekrosen führt. Ein etwas abweichendes Verhalten zeigten die S., welche Kurth bei einer Epidemie von Impetigo contagiosa isolierte. Dieselben töteten die Tiere nach Verlauf von 4—6 Tagen unter Abszeßbildung, aber ohne daß sich ein Uebergang der Kokken in das Blut und die Gewebe nachweisen ließ. Hier mußte also eine stärkere lokale Giftbildung stattgefunden haben. Etwas größere Mannigfaltigkeit zeigen die S.-Infektionen des Kaninchens. Auch diese Tiere reagieren nach Einverleibung hochvirulenten Materiales, gleichgültig welcher Modus der Applikation gewählt ist, mit einer in wenigen Tagen tödlich verlaufenden Allgemeininfektion. Bei diesem hochakuten Verlaufe zeigt häufig die Eingangspforte keinerlei Veränderung. In anderen Fällen findet sich ein mehr oder minder reichliches Oedem.

*) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, S. 63.
**) Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 898.

Als weitere häufige Obduktionsbefunde seien angeführt seröse oder blutig-seröse Exsudate in der Brust- oder Bauchhöhle oder in beiden, Milzschwellung, die aber selten stärkere Grade erreicht, Injektion der Darmgefäße, Hyperämie und trübe Schwellung der Nieren. Auffällige Veränderungen zeigt vor allem das Herzblut, das stark lackfarben ist und keine Anzeichen von Gerinnung aufweist. S., meist in Diplokokkenform, sind reichlich darin nachweisbar. Bei Impfungen mit weniger virluenten S. treten die Prozesse an der Applikationsstelle mehr in den Vordergrund. Die intraperitoneale Einverleibung führt dann konstant zu heftiger Peritonitis mit serös-blutigem oder, bei langsamerem Verlaufe, auch eitrigem Exsudate. Bei subkutaner Injektion begegnen wir phlegmonösen Prozessen, bei oberflächlicher kutaner Impfung, namentlich in der Gegend der Ohrwurzeln, aber auch Erysipelen, die sich nach Fehleisens Untersuchungen pathologisch-histologisch durchaus dem menschlichen Erysipel analog verhalten. Dieselben sind, wie dieses, charakterisiert durch eine mit Schwellung verbundene fortschreitende Rötung, die bisweilen auch auf das andere Ohr übergeht. An diese lokalen Prozesse kann sich dann weiter eine tödliche Allgemeininfektion anschließen. In anderen Fällen kommt es zur Abszedierung, die zu umfangreichen Nekrosen führt, bei leichterem Verlaufe auch zu glatter Rückbildung.

Selten folgt einer subkutanen Impfung eine metastasierende Allgemeininfektion. Intraperitoneale und intrapleurale Applikation führen häufiger dazu, und fast regelmäßig die intravenöse, vorausgesetzt, daß das Material nur eine mäßige, nicht zu hohe, Virulenz besitzt. Diejenigen S.-Formen, die festere Klümpchen in ihren Kulturen bilden, etablieren sich mit Vorliebe schon in den Lungen. Von den anderen Organen sind Leber und Nieren bevorzugt, vor allem aber auch die Gelenke und das Endocard.

Die „Pyämie" der Kaninchen kann einen über mehrere Wochen sich erstreckenden Verlauf nehmen, häufig begleitet von Abmagerung und Durchfällen. In anderen Fällen, bei sehr wenig virulentem Materiale, zieht sich die Krankheit über Monate hinaus. Es entwickelt sich dann eine ausgesprochene Kachexie, die bisweilen mit Muskelatrophien, namentlich der hinteren Extremitäten, einhergeht. Nach Roger handelt es sich dabei um eine Myelitis mit weitgehender Alteration der Zellen der Vorderhörner. Jedenfalls liegt eine Giftwirkung vor, die am häufigsten auf die intravenöse Einverleibung abgetöteten oder sehr wenig virulenten Materiales eintritt.

Infektionen von Kaninchen per os haben Tonarelli[44] und Bail[45] mit Erfolg ausgeführt. Die Tiere erkrankten an akuter Enteritis mit nachfolgender Allgemeininfektion. Nach Bail war der Dünndarm als Eingangspforte anzusehen.

Ziemlich leicht waren Kaninchen von den intakten Tonsillen aus mit virulenten S. zu infizieren (Lexer[46]). Die Lungen erwiesen sich dagegen in den Versuchen von Silvast[47] recht widerstandsfähig. Ein Haften des Virus trat erst ein, wenn durch Abkühlung oder durch mechanisch reizende Substanzen die Widerstandskraft des Tieres herabgesetzt war.

Außer der Beschaffenheit der Virulenz und der Eingangspforte, worauf bisher ausschließlich Bezug genommen war, spielen für Verlauf und Ausgang einer S.-Infektion noch andere Momente eine wichtige Rolle. Junge Tiere sind empfänglicher als alte, weiße als schwarze

(Verfasser, Schenk), gewisse Rassen (englische) erliegen leichter als andere. Aber auch bei Tieren gleichen Alters und gleicher Rasse finden sich Dispositionsverschiedenheiten vor.

Der Effekt einer Impfung hängt danach ab von der Applikationsstelle, der Virulenz der S., der Widerstandsfähigkeit des Tieres und nicht zum geringsten natürlich auch von der angewandten Kulturmenge. Große Dosen weniger virulenten Materiales vermögen dieselben Wirkungen zustande zu bringen wie kleine eines höher virulenten. Es ist deshalb eine gewisse Verständigung über Mengenverhältnisse, auf die bei Angaben über die Virulenz Bezug genommen wird, erforderlich. Als hochvirulent wird man meines Erachtens S. bezeichnen können, die in Mengen (immer auf gut gewachsene Bouillonkultur berechnet) unterhalb 0,01 ccm Mäuse von 20 g oder Kaninchen von 1 kg Körpergewicht bei subkutaner Einverleibung akut in einigen (1—4) Tagen töten. Als eben noch virulent für Mäuse und Kaninchen sind solche Kulturen anzusehen, die bei intraperitonealer Applikation in Mengen von 0,5—1, ccm resp. 5,0—10,0 den Tod noch innerhalb von 8 Tagen hervorrufen.

Frosch & Kolle (Flügges Mikroorganismen) bezeichnen als wenig virulent solche S., welche am Kaninchenohr eingeimpft, nur lokale, in Heilung übergehende Prozesse bedingen. Ein mittlerer Virulenzgrad ist vorhanden, wenn ein Erysibel mit nachfolgender Allgemeininfektion entsteht. Die S. höchster Virulenz verursachen, ohne lokale Veränderungen an der Impfstelle zu setzen, eine in wenigen Tagen tödlich verlaufende Sepsis.

Die Virulenz der S. nimmt auf unsern künstlichen Nährböden, namentlich auf der Agaroberfläche, schnell ab. Am besten hält sie sich noch nach eigenen Erfahrungen in defibriniertem Blute, gut auch in Serum und Serumbouillongemischen, sowie im Gelatinestich.

Steigerung der Virulenz läßt sich erzielen durch eine fortlaufende Tierpassage. Man beginnt mit großen, einen schnellen Tod bewirkenden Dosen, die dann bei den folgenden Passagen allmählich herabgesetzt werden. Es gelingt so, bei manchen S. leichter, bei anderen schwieriger, sehr erhebliche Virulenzgrade zu erzielen. Knorr[48], Petruschky, Aronsohn haben Kulturen hergestellt, von denen 1 Millionstel, ja $^1/_{10}$ Millionstel Kubikzentimeter zur Tötung einer Maus oder eines Kaninchens hinreichend war. Marmorek[49] gibt sogar als tödliche Dosis seines S. ein Milliardstel eines Kubikzentimeters an.

Nicht alle S. lassen sich jedoch zu so extremen Graden der Virulenz treiben. So sollen sich nach Courmont die aus Erysipel stammenden Formen ablehnend verhalten. Eine gewisse Steigerung der Virulenz läßt sich jedoch fast immer durch eine geeignete Tierpassage erzielen. Es ist dabei nur zu berücksichtigen, daß der Tierkörper, worauf ich schon früher aufmerksam gemacht habe, auch einen energisch schwächenden Einfluß auf die S. ausüben kann. Ist dies der Fall — und das ist gar nicht selten bei S. nur mittlerer Virulenz —, so führt die fortgesetzte Passage schließlich zum völligen Verlust der Virulenz. Als Reagens auf die stattgehabte Einwirkung des Tierkörpers bediente ich mich der Blutkultur. Zeigte diese eine Abnahme der hämolysierenden Fähigkeit, so war der S. abgeschwächt worden; derselbe mußte sich dann entweder erst in geeigneten Kulturmedien erholen oder es wurde auf eine frühere Kultur zurückgegangen und zugleich die Dosis erheblich verstärkt. Verfährt man mit solchen

Kautelen, so lassen sich die S. auch für andere Tierarten, Meerschweinchen, Ratten usw. außerordentlich hochvirulent machen.

Um einem wenig virulenten Materiale für die ersten Passagen ein Uebergewicht über die Widerstandskraft des Tierkörpers zu verleihen, kann man neben der Applikation sehr großer Kulturmengen noch die Mitwirkung anderer unterstützender Bakterien heranziehen. Nach Monti[50] erhöhen Proteuskulturen (auch sterilisiert), nach Fessler solche des Prodigiosus die Virulenz der S. Auch das Bact. coli wird für den gleichen Zweck empfohlen. de Marbaix konnte durch Hinzufügung von Galle (0,1 ccm pro 100 g Tiergewicht) zu den Kulturen bis dahin ganz unpathogene Mundstreptokokken virulent machen.

Der einer bestimmten Tierpassage unterworfen gewesene S. zeigt meist nicht nur eine Erhöhung der Virulenz gegenüber dieser einen Tierart. Der hoch kaninchenvirulent gewordene S. erweist sich auch sehr wirksam für Mäuse sowie für unsere größeren Haustiere, die meist für die menschenpathogenen Formen wenig empfindlich sind. S. wiederum, die für Meerschweinchen und Ratten virulent gemacht waren, erwiesen sich in früheren Versuchen des Verfassers auch im erhöhten Grade pathogen gegenüber Mäusen und Kaninchen. Einen direkt abschwächenden Einfluß scheint dagegen nach den bis jetzt vorliegenden Angaben die Passage sowohl von Maus wie Kaninchen auf die Virulenz gegenüber dem Menschen auszuüben. Koch & Petruschky[81] vermochten verschiedene Personen selbst mit großen Dosen ihrer hoch kaninchenvirulenten Kultur nicht zu infizieren. Zu gleichen Resultaten gelangten auch Kocher & Tavel[71].

Die Virulenz der S. bewegt sich also nicht nur quantitativ in sehr weiten Grenzen, sondern sie ist auch qualitativ sehr verschiedener Variationen fähig. Aehnliche Verhältnisse zeigt, wenn auch nicht in so ausgesprochenem Maße, der Schweinerotlaufbacillus.

4. Virulenz des S. longus für den Menschen.

Wie kaum ein anderes Bakterium besitzt der S. die Fähigkeit, sich in fast jedem Organe, jedem Gewebe anzusiedeln und weiter invasiv vordringend Krankheiten verschiedenster Art zu erzeugen. Schwere und Charakter derselben sind aber nicht nur abhängig von der Virulenz des gerade in Aktion tretenden S., sondern wesentlich auch von den Widerstandskräften, die der befallene Organismus und das in Betracht kommende Organ den Eindringlingen entgegenzusetzen vermögen. Allem Anschein nach muß bei den Menschen mit einer sehr verschieden großen individuellen Disposition gegenüber einer S.-Infektion gerechnet werden. Von wesentlicher Bedeutung ist weiter, welches Organ betroffen ist, — seine Dignität, sein histologischer Bau und seine Blutversorgung. Das gleiche Organ kann wieder zeitlich sehr verschieden disponiert sein, je nachdem es vor der Infektion noch intakt war oder bereits durch irgendwelche schädigenden Momente mechanischer, thermischer, toxischer Natur eine Einbuße seiner vitalen Energie erlitten hatte. Schließlich sind auch Assoziationen der S. mit anderen Krankheitsgiften, Diphtherie-, Scharlachvirus, für die Wirksamkeit der S. von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Bei alledem müssen wir jedoch das für den Verlauf einer S.-Infektion Ausschlaggebende in der dem S. selbst innewohnenden invasiven Kraft, seiner Virulenz, suchen. Ein hochvirulenter S. vermag, auch in kleinsten Mengen in das Gewebe importiert und ohne daß ihm besonders günstige Umstände entgegenkommen, schwere und tödlich verlaufende Erkrankungen hervorzurufen. Die invasive Energie ist

der Ausdruck einer durch Gewöhnung erworbenen hochgradigen parasitären Fähigkeit, die es dem S. ermöglicht, in den Geweben und Säften des Wirtsorganismus die geeignetsten Existenzbedingungen zu finden. Für diese Auffassung spricht überzeugend das Tierexperiment, wo wir eine geringe Virulenz zu maximaler Höhe ansteigen sehen. Diese Wirkung wird erreicht, wenn wir den S. von Individuum zu Individuum der gleichen Art übertragen, und zwar stets so, daß dem S. stets das Uebergewicht über den tierischen Organismus verbleibt. Ob dabei im einzelnen so vorgegangen wird, daß die ersten Passagen mit sehr großen Kulturmengen vorgenommen werden, oder daß man die Widerstandsfähigkeit des Tieres durch Hungern, Einwirkung anderer toxischer Substanzen usw. herabsetzt, ist für den Erfolg gleichgültig; nur muß stets auf einen akut eintretenden Tod des Versuchstieres hingewirkt werden. In ähnlicher Weise dürfen wir uns auch die Entstehung der für den Menschen virulenten Formen erklären. Dem wenig virulenten S. muß zunächst die Disposition des infizierten Individuums, die Beschaffenheit des betroffenen Gewebes zu Hilfe kommen. Die so unter günstigsten Umständen gewonnene Virulenz wird sich bei zufälliger Uebertragung auf ein anderes geeignetes Individuum weiter erhöhen und so fort, bis sie eine Stärke erreicht, die den S. nun unabhängig von einer besonderen Disposition in eine gefährlich krankmachende Noxe verwandelt.

Die Virulenz wird also durch den siegreichen Kampf mit dem Körpergewebe gewonnen, nicht aber durch einen irgendwie gearteten saprophytären Aufenthalt innerhalb des Körpers. Wenn also beispielsweise in den Sekreten des Frühwochenbettes Scheidenstreptokokken zu reichlicher Vermehrung gelangen, so ist das die Folge der verbesserten Ernährungsbedingungen (durch Beimischung genuiner Eiweißstoffe), wie wir sie ganz entsprechend auch im Reagenzglas bewirken können; auf die Steigerung der Virulenz aber ist das ohne Bedeutung. Dagegen werden wir mit einer Virulenzerhöhung rechnen dürfen, wenn ein durch irgendwelche andere Momente schon geschwächtes Uterusgewebe eine Ansiedelung von S. gestattet. Ebenso werden die Rachenstreptokokken virulent, wenn sie sich auf dem Boden einer Diphtherie- oder Scharlachinfektion entwickeln können.

Bei dieser Auffassung der Virulenz als einer durch Anpassung an die besonderen Eigenschaften und Widerstandskräfte des Wirtsorganismus erworbenen parasitären Fähigkeit ist die bei den S. festgestellte Spezifität der Virulenz selbstverständlich. Der Mensch und die verschiedenen Tierarten haben ihre eigenen S., die nur für sie das Maximum ihrer aggressiven Kraft entfalten können. Zugleich ergibt sich aber, daß die meisten zur Bestimmung der Virulenz benutzten Verfahren ihrer ganzen Anlage nach versagen müssen. Das Tierexperiment gibt keine Anhaltspunkte, da bis jetzt keine Tierart bekannt ist, deren Empfänglichkeit sich der für den Menschen analog verhielte. Ebensowenig kann die hämolytische Fähigkeit als Maßstab dienen, da durchaus nicht alle S., die wir nach ihrer Herkunft als menschenvirulent ansehen müssen, deutlich hämolysieren, und andererseits stark hämolysierende Formen, und zwar in Menge, vorkommen (z. B. im Frühwochenbette), ohne daß irgendeine Erkrankung die Folge wäre*). Die hämolytische Fähigkeit ist eine biologische Funktion,

*) Ueber die Umwandlung nicht hämolysierender Stämme in hämolysierende vgl. Zöppritz. Med. Klinik 1909, Nr. 30.

wie etwa die Säurebildung aus Zucker, die ihrem Wesen nach in keinem Zusammenhange mit der Virulenz steht. Erfährt sie eine Abschwächung infolge irgendwelcher schädigender Einwirkungen, z. B. auch durch eine Tierpassage, so ist damit stets auch eine Herabsetzung der Virulenz verbunden, aber nicht umgekehrt, da sie dem S. mit weit größerer Zähigkeit anhaftet als die parasitären Eigenschaften und ihm in der Regel auch nach vielen Uebertragungen auf künstlichen Nährböden, die jene bald zum Verschwinden bringen, erhalten bleibt.

Die von Fromme[52, 53] angegebenen Verfahren der Virulenzbestimmung gehen von der Vorstellung aus, daß virulente S. sich gegenüber gewissen schädigenden Einflüssen empfindlicher verhalten sollen als unvirulente.

Nach dem zuerst mitgeteilten Verfahren wurden die zu prüfenden S. der Wirkung eines möglichst gründlich vom Serum befreiten Blutschwammes (mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte rote und weiße Blutkörperchen) ausgesetzt. Auf 1,5 ccm eines solchen 5-proz. Blutschwammes wurde eine Normalöse einer 24-stündigen S.-Bouillonkultur verimpft, durchgeschüttelt und das Gemisch bei 37° gehalten. Dann wurde wieder geschüttelt und eine Normalöse auf ein Gemisch von 2 ccm Blut und 5 ccm Agar, das zu Platten gegossen wurde, übertragen. Bei virulenten S. sollte dann die Zahl der aufgehenden Kolonien erheblich geringer sein als bei wenig oder gar nicht virulenten. Das gleiche Prinzip liegt dem zweiten von Fromme[53] angegebenen Verfahren zugrunde. Statt des Blutschwammes kam hier nur eine Lecithinbouillon zur Verwendung. Zu steigenden Mengen alkalischer Bouillon, beginnend mit 2 Tropfen, wurden fallende Mengen einer 2-proz. Lecithinemulsion zugefügt, und zwar so daß die Gesamtmenge immer 13 Tropfen beträgt. Es enthält also das erste Röhrchen 2 Tropfen Bouillon + 11 Tropfen Lecithinemulsion, das zweite 3 Tropfen Bouillon + 10 Tropfen Lecithinemulsion usw. Zu diesen Bouillonlecithinmischungen wird je 1 Tropfen einer 24-stündigen Kultur des betreffenden S.-Stammes zugesetzt. Nachdem die Röhrchen 12 Stunden im Thermostaten (37°) gehalten sind, erfolgt die Einsaat je einer Oese in Blutagar. Die virulenten Stämme sollen nur in den Platten reichlich auftreten, die mit den lecithinärmsten Gemischen beimpft waren. Eine größere Schädigung der hochparasitären S. bei Uebertragung in ein nicht adäquates Substrat — es braucht dasselbe nicht gerade aus Blutschwamm oder Lecithin zu bestehen — ist wohl möglich und mag für viele Fälle auch zutreffen; eine rationelle Grundlage für die Bestimmung der Virulenz ist damit nicht gegeben. Aber schon die Feststellung einer solchen größeren oder geringeren Empfindlichkeit bedarf, um einigermaßen exakt zu sein, einer anderen als der von Fromme vorgeschlagenen Methodik und macht umständliche Kontrollen erforderlich. Vor allem muß doch die für das Versuchsresultat sehr wichtige Keimzahl in dem Ausgangsmaterial bekannt sein, da es nicht gleichgültig ist, ob nur wenige oder zahlreiche Bakterienindividuen den schädigenden Einflüssen ausgesetzt werden. Weiter ist zu berücksichtigen, daß der Plattenversuch bei den S., die in kleineren oder größeren Verbänden wachsen — in letzteren mit Vorliebe unter ungünstigen Existenzbedingungen — über die Keimzahl gar keine direkte Auskunft gibt, da die Kolonien, die wir zählen, ja nicht aus einzelnen Kokken, sondern aus Ketten hervorgegangen sind. Die bisherigen Nachprüfungen haben dann auch, wie nicht anders zu erwarten, den Frommeschen Verfahren keine praktische Bedeutung zu verleihen vermocht (Sachs[54], Trautgott[55], Bürgers[56]). Ebenso ergebnislos blieben die allerdings nur vereinzelten Versuche, die Agglutination und die Komplementbindung zur Bestimmung der Virulenz zu verwerten.

Auf einer weit aussichtsvolleren Grundlage stehen die neuerdings von Bürgers[56] und Rubritius[57] unternommenen Experimente, die sich auf den Arbeiten von Metschnikoff, namentlich aber von Denys (Wright) über die Phagocytose der S. aufbauen. Denys und seine Mitarbeiter ([58, 59]) hatten durch zahlreiche schöne Versuche festgestellt, daß die Leukocyten sich gegenüber S. verschiedener Virulenz sehr verschieden verhalten, so zwar, daß sie die unviru-

lenten in kurzer Zeit aufnehmen, die virulenten dagegen meiden. Von diesen auch von anderer Seite bestätigten Beobachtungen ausgehend, bestimmte Bürgers[56] die Virulenz in der Weise, daß er eine S.-Emulsion mit Blut einer gesunden Person vermischt und nach einiger Zeit die Zahl von Leukocyten feststellt, welche keine S. aufgenommen haben*). Diese Zahl bezeichnet er als Virulenzzahl. Aus den Versuchen ergab sich, daß sich das Blut verschiedener normaler Personen gegenüber demselben S.-Stamm gleich verhielt, daß die Virulenzzahl annähernd parallel der Wrightschen „Freßzahl" ging, vor allem aber, daß die S., die nach dem kliniuschen Bilde**) als sehr pathogen angesprochen werden mußten, auch eine sehr hohe Virulenzzahl ergeben. Auch die naheliegende Erweiterung des Verfahrens, das Verhalten der S. im normalen Blute mit dem im Blute der Erkrankten zu vergleichen, um daraus prognostische Schlüsse zu ziehen, gab nicht ganz aussichtslose Resultate.

5. Giftbildung.

Worauf die krankmachende Wirkung der S., sowohl die lokal entzündungserregende wie die allgemein toxische, im letzten Ende beruht, ist nicht bekannt. Man darf aber wohl annehmen, daß die S. unter dem Einflusse des Gewebes parasitierend Giftstoffe abgeben, deren Darstellung außerhalb des Tierkörpers allerdings trotz aller darauf verwendeten Mühen nur sehr unvollkommen gelungen ist.

Manfredi & Traversa[60] züchteten Erysipelkokken 10—30 Tage bei 25—30° und filtrierten durch Tonfilter. Die Filtrate waren giftig für Frösche, Meerschweinchen und Kaninchen, die teils mit konvulsivischen, teils paralytischen Erscheinungen erkrankten. Luftabschluß erhöhte die Giftigkeit.

Roger[66] konnte mit filtrierten Erysipelkulturen Kaninchen töten, wenn er ihnen 13—20 ccm pro 1 kg in die Blutbahn spritzte.

Marmorek[61] kultivierte seine S. (aus einer Pseudomembran) durch längere Zeit (bis $^1/_4$ Jahr) auf Menschenblutserum. Das Filtrat tötete in Mengen von 1 ccm 1—2 kg schwere Kaninchen in 3—4 Tagen.

Laitinnen[62] arbeitete mit einem aus einer Phlegmone stammenden S. Die Nährbouillon enthielt 3 Proz. Pepton und 2 Proz. Glyzerin. Durch Fällung mit Ammoniumsulfat erhielt er ein Gift, das Kaninchen in Mengen von 0,1 bis 0,4 g intraperitoneal injiziert tötete. In späteren Angaben[61] benutzte er Amylalkohol als Fällungsmittel.

Parascandalo[62] will sehr wirksame Toxine dargestellt haben bei Verwendung zuckerhaltiger Bouillon. Um die Wirkung der lebenden Streptokokken auszuschließen, wurden die Kulturen mit 0,5 Proz. Karbolsäure versetzt.

Schenk[64] tötete mit den Filtraten 10-tägiger Bouillonkulturen des S. Marmorek Mäuse, wenn er ihnen mindestens 0,5 ccm intraperitoneal injizierte. Auf chemischen Wege gelang es ihm auch aus der Leber von an S. verendeten Kaninchen Substanzen darzustellen, die auf Mäuse toxisch wirkten.

Relativ recht kräftige Giftwirkungen konstatierten Baginsky & Sommerfeld bei Bouillonkulturen ihrer aus Scharlach gewonnenen S. Sie kultivierten auf einer stark alkalischen Peptonbouillon längere Zeit bei 36—39°. Filtrate töteten in Mengen von 5,0 ccm starke Kaninchen in 24 Stunden.

Das stärkste wohl bis dahin beschriebene Gift dürfte das von Marmier[65] gewesen sein, eine Alkoholfällung, die dieser Autor nach seiner für die Herstellung von Milzbrandgiften als geeignet befundenen Methode gewonnen hat. Hiervon soll 0,01 g ein Kaninchen getötet haben.

*) Die Einzelheiten des Verfahrens müssen im Original nachgelesen werden.
**) Das klinische Bild gibt nicht unter allen Umständen sichere Anhaltspunkte für die Beurteilung der Virulenz.

Im hochvirulenten Zustande pflegen die S. auf unseren Nährböden fast gar keine Gifte zu bilden. Geeigneter für die Giftherstellung sind weniger virulente Kulturen, und namentlich dann, wenn sie vor der Uebertragung auf die Bouillon gewissen schädigenden Momenten ausgesetzt waren. Verfasser[67] erhielt gute Gifte in der Weise, daß er mäßig virulente S. in großer Menge intraperitoneal auf Meerschweinchen verimpfte, die Tiere nach 6—8 Stunden tötete und von dem Exsudate direkt auf die Bouillonkolben übertrug. In derselben Richtung bewegen sich auch verschiedene von anderen Autoren angegebene Verfahren. Marmorek[68] impfte die S. zunächst in ein Gemisch von Meerschweinchenleukocyten und Immunserum und übertrug sie erst von hier in eine Nährbouillon mit Zusätzen von Leucin und Glykokoll. Bardeleben[69] stellte Gift in Exsudaten her, indem er Meerschweinchen vor der Injektion der S. Aleuronataufschwemmung in die Brusthöhle spritzte. Simon[70] verwandte als Nährsubstrat ein Gemisch von 2 Teilen durch S. erzeugten Exsudatflüssigkeit und 1 Teil Bouillon, das unter Luftabschluß bebrütet wurde.

Nach allen diesen Versuchen gewinnt man den Eindruck, daß die S. lösliche Gifte nur unter gewissen, von dem tierischen Gewebe ausgehenden, das Bakterium schädigenden Einflüssen absondern. Ueber die Eigenschaften dieser Giftstoffe ist noch nicht viel bekannt. Nach Roger & Marmorek sind es ziemlich labile Substanzen, die durch Erhitzung auf 60° erheblich geschädigt werden. Baginsky & Sommerfeld geben dagegen an, daß ihre Toxine sogar nach dem Aufkochen erhalten waren. Ich habe durch einstündiges Erwärmen auf 60° auch nur einen teilweisen Verlust der Wirksamkeit konstatieren können.

Von Krankheitserscheinungen beobachtete ich bei subkutaner Einverleibung eine mehr oder minder starke Schwellung in der Umgebung der Injektionsstelle (von Simon nicht beobachtet), Fieber und Durchfälle. War die Dosis nicht stark genug, um die Tiere akut in 24—36 Stunden zu töten, so traten starke Abmagerung ein und häufig eine durch Tage anhaltende Herabsetzung der Körpertemperatur um 1,5, ja 2° C. Hielt dieser Zustand länger an, so traten häufig Sekundärinfektionen hinzu, die den Tod beschleunigten. Bei intraperitonealer Einverleibung betrug die tödliche Dosis nur ca. $^1/_5$ der bei der subkutanen Injektion erforderlichen Menge. Hier setzten die Krankheitserscheinungen viel schneller ein. Schon nach $^3/_4$ Stunden erschien der Leib aufgetrieben, das Tier wurde sehr schwach und verendete häufig schon nach 3—4 Stunden unter Krämpfen. Der Obduktionsbefund wies außer entzündlichen Erscheinungen an der Eingangspforte des Giftes wenig Bemerkenswertes auf.

Außer etwa gebildeten löslichen Toxinen käme für die Giftwirkung noch die durch die lytischen Kräfte des Organismus in Lösung gebrachte Leibessubstanz der S. in Betracht. Aber auch die Toxizität dieser Proteine ist, wie frühere Versuche des Verfassers ergaben, eine recht geringe. Die durch 2-stündiges Erwärmen auf 65° abgetöteten S. von 500 ccm reichlich gewachsener Bouillonkultur, die einem Gewicht von rund 0,1 g entsprachen, vermochten das Wohlbefinden eines Kaninchens von 1000 g nicht merklich zu schädigen. Auch lokal fand sich bei subkutaner Injektion nur ein halbes Infiltrat, das nachher zu einem Abszeß mit dickem käsigen Eiter führte. Bei

intracerebraler Applikation betrug die tödliche Dosis 0,0015 g pro 1 kg Kaninchengewicht.

Zu ähnlichen Resultaten führten auch die Versuche von Simon mit Bodensätzen von Bouillonkulturen, die durch Erwärmen auf 65° oder durch Formalin abgetötet waren. Die toxische Kraft dieser Proteinstoffe war sehr gering, zugleich ergab sich, daß dieselbe sich nicht proportional der Virulenz des S.-Stammes verhielt. Erwähnt sei noch, daß Mac Fadyean durch Extraktion zerkleinerter gefrorener S. giftigere Produkte gewonnen haben will (Centralbl. f. Bakt., Bd. 35).

(Ueber die Hämolysine, die als giftige Substanzen nicht in Betracht kommen, siehe die vorhergehenden Abschnitte.)

6. Der S. longus als Krankheitserreger beim Menschen.

S.-Infektionen der Haut und des Unterhautgewebes.

Unter den S.-Infektionen der Haut nimmt das Erysipel (Rotlauf, Rose) die wichtigste Stelle ein. Wir verstehen darunter eine akut einsetzende, fieberhafte Infektionskrankheit, die durch eine scharf umschriebene, zu rascher flächenhafter Ausbreitung neigende Rötung und Schwellung der Haut charakterisiert ist. Dabei schreitet der Prozeß nicht kontinuierlich vor, sondern stoßweise, den Lymphspalten entlang in der Richtung der Hautspannung. Manche Erysipele zeigen Neigung zu besonders schnellem Ortswechsel (E. migrans), andere, allerdings nur selten beobachtete, ein anscheinend wahlloses, diskontinuierliches Fortschreiten (E. errans oder vagans).

Die Inkubationszeit wird sehr verschieden angegeben. Nach einer Zusammenstellung von Roger variiert sie bei der Mehrzahl der Fälle zwischen einigen Stunden und etwa 5 Tagen. Andere Autoren (Netter, Vidal, Echatier) geben etwas längere Zeiträume — 6 bis 14 Tage — an. Bei den Fehleisenschen Impfversuchen betrug sie zwischen 15 und 61 Stunden. Der Krankheitsbeginn kündigt sich durch einen intensiven Schüttelfrost an mit einem schnellen Ansteigen der Temperatur, Uebelkeit und Erbrechen; die Krankheitsdauer erstreckt sich in unkomplizierten Fällen auf 10—12—14 Tage, doch ist auch ein abortiver Verlauf nicht selten. Beruht doch hierauf die große Anzahl unfehlbarer Heilmethoden, von dem gerade hierbei so beliebten „Besprechen“ bis zu allen möglichen Pinselungen und vielen anderen Prozeduren.

Bedingt wird die Erkrankung durch eine fortschreitende Verbreitung der S. in den Lymphgefäßen der Haut, insbesondere in denen des Stratum reticulare, die eine starke Exsudation und Emigration von Leukocyten in die Bindegewebsmaschen zur Folge hat.

Während in vielen Fällen die Entzündung nur einen äußerst flüchtigen Charakter zeigt, kommt es in anderen zu einer stärkeren Exsudation in die Schichten des Rete Malpighi. Die so entstehenden Flüssigkeitsansammlungen liegen dann bald in Gestalt feinster Tröpfchen zwischen den Zellagern des Rete oder sie fließen auch zu größern, die Hornschicht der Epidermis abhebenden Blasen zusammen (E. bullosum). Noch weitere Steigerung des Entzündungsreizes vermag auch zu schwerer Gewebsschädigung und Nekrotisierung zu

führen (E. gangraenosum). In wieder anderen Fällen verbreitet sich der Prozeß aus den oberen Hautschichten in die Tiefe, es kommt zu Entzündungen phlegmonöser und eiteriger Natur (E. phlegmonosum). Durch Uebergang auf innere Organe entstehen schwere und lebensgefährliche Komplikationen. Erysipele der Brust- und Bauchhaut führen zu Pleuritis bzw. Peritonitis, solche an der Haut der unteren Extremitäten zu Kniegelenksentzündungen, Gesichtserysipele zu Meningitis. Auch auf Schleimhäute geht die Rose über, und zwar in Form einer serösen Eiterung mit ödematöser Schwellung der Schleimhaut. Nach manchen Autoren kann sich das Erysipel auch auf die Intestinalschleimhaut fortsetzen (Achalme[72], Ucke[73]). Am häufigsten sind noch von den genannten Komplikationen Arthritiden, deren Auftreten nicht auf die regionär zugehörigen Gelenke beschränkt ist. Septische Allgemeininfektionen im Anschluß an Erysipel sind zwar nicht häufig, aber doch verschiedentlich beobachtet worden (v. Noorden[74], Pfuhl[75]).

Wie schon von Fehleisen bemerkt wurde, befinden sich die meisten S. nicht im Zentrum des entzündeten Hautbezirkes, sondern in der Peripherie. In die Blutgefäße dringen sie bei gutartigem Verlaufe in der Regel nicht ein*). Auch im Inhalt der Blasen werden sie häufig vermißt. Die Befunde sprechen dafür, daß mit der starken Vermehrung der S. auch eine starke Vernichtung durch bakterizide Einwirkungen einhergeht.

Epidemiologisch ist zu bemerken, daß das Erysipel auf der ganzen Erde vorkommt; auch über ein epidemisches Auftreten liegen zahlreiche Mitteilungen vor. Es handelte sich dabei fast stets um Hospitalepidemien (namentlich in vorantiseptischer Zeit), die wir uns ebenso wie die früheren Epidemien an Puerperalfieber durch Uebertragung der Kokken von seiten des Personals (Hände, Verbandzeug, Instrumente) entstanden denken können. Im allgemeinen dürfte aber gerade der Erysipelkranke keine große Gefahr für die Umgebung darstellen, weil von ihm nur ganz ausnahmsweise lebensfähige, virulente Kokken nach außen abgegeben werden.

v. Eiselsberg[76] setzte Gelatine und Agarplatten der Luft eines Krankenzimmers aus, in welchem Erysipelkranke lagen, indem er die Platten teils unter den Betten, teils auf und zwischen denselben aufstellte. Es gelang ihm so S.-Kolonien zu gewinnen, ebenso wie in einem anderen Falle, wo die Platten am Kopfende des Bettes (es handelte sich um Kopferysipel) aufgestellt waren. Auch Hautschuppen ergaben in vier von fünf Fällen positive Resultate. Auch Emmerich[77] und Hägler[78] vermochten in der Luft von Krankenzimmern, in denen Erysipelkranke gelegen hatten, S. nachzuweisen. Respinger[79] dagegen fand in den Hautschuppen bei 17 Fällen nur ein einziges Mal S., und zwar bei Entnahme von der Eingangspforte der Infektion; auch der Blaseninhalt war bis auf einen Fall frei von S. Zu den gleichen Resultaten kamen auch Ueke[73], der in einem Warschauer Hospitale an einem sehr zahlreichen Materiale die Respinger-schen Untersuchungen nachprüfen konnte, sowie Krause[80]. Als kontagiöser haben wir uns dagegen die Erysipele bei offenen Wunden zu denken.

Wahrscheinlich stammen die das Erysipel erzeugenden Kokken in der Mehrzahl gar nicht von Erysipel-, sondern von anderen „offenen“ S.-Infektionen, phlegmonösen, puerperalen Prozessen, bei denen viel leichter Möglichkeiten für die Abgabe reichlichen viru-

*) Im Leichenblut sollen sie sich nach Strauch (Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, 183) fast regelmäßig finden.

lenten Materiales bestehen als gerade beim Erysipel. Daß S. dieser Herkunft zur Erzeugung von Erysipel befähigt sind, unterliegt heute keinem Zweifel. Durch die Petruschkyschen Versuche[81] wissen wir, daß S. aus eitrigen Prozessen unter Umständen nicht nur beim Tier, was schon durch die Angaben von v. Eiselsberg und Fränkel bewiesen war, sondern auch beim Menschen Erysipel hervorrufen. Weiter sprechen zahlreiche Erfahrungen aus der Praxis dafür: die gar nicht seltene Beobachtung, daß sich an Erysipel Eiterungen anschließen und umgekehrt, Uebertragung von Puerperalfieber auf Wöchnerinnen durch Hebammen, die mit Erysipel behaftet waren (Wegscheider[82]) oder mit Erysipelkranken zu tun gehabt hatten (Sippel[83]). Weiter sind für die Aetiologie des Erysipels die S.-Infektionen des Rachens (Anginen, Diphtherien) in Betracht zu ziehen. Gerhardt hat schon über eine Reihe von Erysipelen berichtet, die auf Infektionen von der Stelle bezogen werden mußten. Heubner wurde von einem scharlachkranken Kinde mit Erysipel infiziert. Kirchner[84] sah in einem Falle Erysipel im Anschluß an eine Angina auftreten. Gleiche Hinweise ergibt die Zusammenstellung der im Gefolge von Angina auftretenden Erkrankungen von de la Chapelle[85].

Nach unsern bisherigen Erfahrungen müssen wir jeden S. longus, unabhängig von seiner Herkunft, zur Erzeugung eines Erysipels für befähigt halten, sobald er bei genügender Menschenvirulenz in eine oberflächliche Hautwunde eindringt. Doch spielt für das Haften der Infektion allem Anschein nach auch die Disposition eine Rolle. Nach Roger erkranken Frauen häufiger als Männer, unter den ersteren stellen die Köchinnen wieder ein relativ großes Kontingent, unter den letzteren Kutscher, Bäcker und Schlosser. Der Grund hierfür ergibt sich zwanglos in schädigenden Einwirkungen, denen die Haut solcher Personen durch den Beruf ausgesetzt ist. Die Beschaffenheit der Haut spielt offenbar bei der Disposition zu Erysipel eine Rolle, wofür das häufigere Auftreten der Krankheit in der rauhen Jahreszeit, das öftere Befallenwerden der meist zarthäutigeren, rot- und blondhaarigen Individuen im Gegensatz zu den meist derbhäutigeren dunkelhaarigen spricht. Auch die regionäre Bevorzugung gewisser Hautpartien mag damit zusammenhängen.

Für das Vorhandensein einer ausgesprochenen individuellen Disposition scheinen die Impfversuche zu sprechen, welche Koch & Petruschky vor einigen Jahren an verschiedenen Personen angestellt haben und die des Interesses wegen, das sie in mehrfacher Hinsicht bieten, hier kurz angeführt sein mögen. Die beiden Autoren benutzten zu ihren Versuchen folgende Stämme:

1. hochkaninchenvirulente verschiedener Herkunft,
2. 2 Stämme von menschlichem Erysipel, deren Gelatinekulturen im Eisschrank konserviert waren,
3. Stamm RT. aus Peritonealeiter,
4. Stamm aus einem schweren Kopferysipel.

Völlig unpathogen erwiesen sich bei Injektion und Kritzelimpfung für den Menschen die unter 1. und 2. angeführten S., worüber schon an anderer Stelle berichtet ist (Abschnitt I, 3). Aber auch mit den Stämmen 3 und 4 gelang es nur bei einem Teil der Personen typisches Erysipel zu erzeugen. Der Stamm aus Eiter ver-

hielt sich wie ein echter Erysipelstamm, in einem Falle jedoch zeigte es sich dem unter 4. aufgeführten unterlegen, der hier Erysipel hervorrief, während er selbst versagte. Bemerkenswert ist ferner das Verhalten einer Leprakranken, die auf eine Impfung mit Stamm 3 und 4 nur mit einer bald vertrocknenden Eiterpustel reagierte, einige Zeit nachher aber an einem spontanen Erysipel des Unterschenkels erkrankte.

Die Petruschkyschen Resultate sind nicht konform denen von Fehleisen, welcher mit seiner Kultur bei seinen 6 Geschwulstkranken jedesmal Erysipel erzeugen konnte. Refraktär verhielten sich nur eine Person bei der zweiten Impfung und eine andere, die bereits mehrere Erysipel überstanden hatte.

Gewisse Analogien zum Erysipel zeigt die Lymphangioïtis. Verneuil nennt beides Formen derselben Krankheit, von denen die eine die kleineren, die andere die größeren Lymphbahnen aufsuche. Jedenfalls wird auch die Lymphangioïtis bedingt durch ein schnelles Fortwuchern der Kokken in den Lymphbahnen des subkutanen Gewebes. Dieselben werden thrombosiert, weiterhin kommt es, wahrscheinlich unter dem Einflusse gelöster Giftstoffe, auch zur Alteration der benachbarten Blutgefäße. Das Lymphgefäß erscheint dann als harter, durch die Haut rot durchscheinender Strang. Je später die Thrombosierung eintritt, um so größer sind die Chancen, daß die Kokken bis zu den Lymphdrüsen vordringen, wo sie zur Entzündung, die in Eiterung übergehen kann, führen.

Weit günstigere Bedingungen als das derbe Corium bieten für die Wucherung der S. das lockere Bindegewebe, das zwischen Haut und Fascie gelegen ist, die bindegewebigen Hüllen der Muskeln und Sehnen und das Perimysium internum. Hier vermögen die S. die heftigen eitrigen Prozesse hervorzurufen, die als Phlegmonen das wichtigste Kapitel der Wundinfektionen darstellen. Zwischen dem Erysipel und den eigentlichen Phlegmonen gibt es Uebergangsformen, die man als tiefe Erysipele bezeichnet. Dem schnell flächenhaft sich ausbreitenden Prozesse fehlt die Neigung zur Abszedierung. Je stärker wiederum diese letztere ausgeprägt ist, je weniger das Bestreben nach flächenhafter Ausdehnung besteht, um so mehr nähert sich die Phlegmone dem Abszeß.

Als Erreger phlegmonöser und abszedierender Prozesse wurden die S. zuerst von Rosenbach nachgewiesen und von ihm als S. pyogenes bezeichnet. Zurzeit wissen wir, daß dieser S. pyogenes auch Erysipel bewirken kann und umgekehrt der S. erysipelatis auch Eiterung. Ob das eine oder andere sich entwickelt, dafür muß neben vielleicht uns noch unbekannten Relationen zwischen der Disposition des Individuums und der Virulenz des S. wesentlich die Beschaffenheit der Eingangspforte (oberflächlich oder tiefer gehend, groß oder klein) angesehen werden.

Während das Erysipel als eine fast ausschließliche S.-Infektion anzusehen ist, beteiligen sich bei Lymphangioïtis (Fischer & Levy), Lymphadenitis, vor allem bei den Phlegmonen Staphylokokken. Die S. können bei diesen Prozessen als die Pioniere gelten, die durch ihre viel schnellere Verbreitung im Gewebe den Staphylokokken den Boden bereiten. Später kann sich das Verhältnis umkehren; die Staphylokokken prävalieren, was namentlich dann eintritt, wenn der Prozeß

den Charakter des Abszesses annimmt. Auch Vergesellschaftung mit anderen Organismen, Fäulnisbakterien, kommt bei stärker verunreinigten Wunden vor und gibt eine schlechte Prognose, da die pathogenen Wirkungen der S. auf diese Weise eine, auch experimentell wiederholt festgestellte Verstärkung ihrer pathogenen Fähigkeit erhalten.

Der mikroskopische Nachweis der S. im Eiter oder anderen Wundsekreten stößt meist auf keine Schwierigkeiten. Man bedient sich der Gramschen Färbung, die namentlich beim Vorhandensein nur weniger Kokken die Entdeckung erleichtert. Einfach gestaltet sich auch die Reinkultivierung. Bei Ausstrich auf die Agarplatte heben sich deutlich die kleinen punktförmigen Kolonien von den größeren und kompakteren der Staphylokokken ab. Neben Ausstrichen auf die Agarplatte ist der Tierversuch (subkutane und intraperitoneale Impfung von Mäusen) in Anwendung zu bringen. Weniger leicht gelingt die Kultivierung der Kokken aus Erysipel. Nur ausnahmsweise geben schon Hautschuppen, Blaseninhalt, Gewebsflüssigkeit aus Skarifikationswunden der Randzone positive Resultate. Will man sicher gehen, so bleibt nur das schon von Fehleisen angewandte Verfahren der Exzision von Hautstücken der Randpartie übrig.

Außer bei Erysipel sind S. noch bei einer Reihe anderer Hautaffektionen, namentlich solcher impetiginösen Charakters, nachgewiesen und als Erreger angesprochen worden. Balzer & Griffon[86] fanden in 31 Fällen von Impetigo S. in Reinkultur, ebenso Meslay[87] bei Impetigo eines Neugeborenen. Kurth[88] wies bei einer Epidemie von Impetigo contagiosa konstant einen S. nach, der sich darauf auszeichnete, daß er bei Mäusen rein örtliche Eiterungen hervorrief, die aber den Tod der Tiere nach 4—6 Tagen zur Folge hatten. Unna[89] beschreibt ein durch S.-Embolisation erzeugtes akutes pockenähnliches Exanthem, das er als Phlyctaenosis streptogenes bezeichnet. Bei den meisten pustulösen Hautaffektionen werden übrigens Staphylokokken gefunden (Whité[90]).

Als metastatische Prozesse sind die Exantheme aufzufassen, die sich in Gestalt pustulöser Ausschläge, als Erytheme (multiforme), Purpura nicht selten im Verlaufe generalisierter pyämischer Prozesse einstellen. Bei der infektiösen Purpura spielen S. nach Péron[91], Widal & Thérèse[92] die Hauptrolle, in zweiter Linie kommen Staphylokokken (Lebreton[93], Antony[97]), sowie Pneumokokken und Pneumobacillen in Frage.

Wiederholte exakte Beobachtungen haben es auch wahrscheinlich gemacht, daß S. imstande sind, durchaus dem Scharlach gleichende Exantheme hervorzurufen. Das sogenannte Wundscharlach geht in der Regel von einer mit S. infizierten Wunde aus und verbreitet sich von dieser über den ganzen Körper. Angina und Nephritis, sowie folgende Desquamation können das Bild des echten Scharlachs vervollständigen. Hoffa[95] hat 7 solcher Fälle in der Literatur gefunden; er selbst beschreibt 2, bei denen in der skarlatinös veränderten Haut S. nachgewiesen werden konnten. Einen weiteren Fall beschreibt Brunner[96]. Hier schloß sich an eine Phlegmone des Oberschenkels mit Lymphangitis und Lymphadenitis der Inguinaldrüsen ein exquisites Scharlachexanthem über den ganzen Körper mit nachfolgender lamellöser Desquamation an. Angina und Nephritis fehlten hier. Im Wundeiter wurden S. nachgewiesen.

S.-Infektionen der Luftwege und von hier ausgehende Erkrankungen (Rachen, Nase, Nebenhöhlen).

Wie schon an anderer Stelle bemerkt wurde, stellen die normalen Schleimhäute der oberen Luftwege einen beliebten Aufenthalt für Kettenkokken dar. Die ersten Angaben über positive Befunde stammen von Black[97] und Biondi[98]. Netter[99] gibt ihre Frequenz im normalen Speichel mit 3,5 Proz. der Fälle an*). Widal & Besançon[100] fanden tierpathogene (erysipelerzeugende) Formen wiederholt im Speichel Erysipelkranker. v. Dungern[101] behauptet, S. konstant in der Mundhöhle gefunden zu haben. Hübener & Barthel[102] bezeichnen sie hier als häufig, Baumgarten hat sie nur selten gesehen. Regelmäßiger und meist auch in größerer Menge als im Speichel finden sich S. auf den Tonsillen. Dörnberger[103] wies sie in 45 Proz. der Fälle auf gesunden Mandeln nach. Widal & Besançon behaupten, daß hier stets S. zu finden seien. Zu dem gleichen Resultate kam Hilbert[104] auf Grund zahlreicher Untersuchungen. Auf der normalen Nasenschleimhaut scheinen sie sich dagegen seltener aufzuhalten. Besser[105] untersuchte die normalen Nasenschleimhäute von 57 Männern und fand im ganzen 7mal S. Unter den 230 Untersuchungen, die R. O. Neumann[106] an 206 Personen (gesunden) anstellte, fand er nur in 2 Proz. den S. pyogenes. Haslauer[107] hat die S. wieder öfter in der Nase gefunden und berechnet ihr Vorkommen mit 17 Proz. unter normalen, mit 51,6 Proz. unter pathologischen Verhältnissen.

Jedenfalls sind die Kettenkokken in den oberen Luftwegen häufige Gäste und es dürfte bei Anwendung geeigneter Anreicherungsverfahren ihr Nachweis wohl regelmäßig gelingen. Ob hierunter auch pathogene Formen vorkommen, hat Thalmann[41] in einer sorgfältigen Arbeit an einem großen Material zu entscheiden versucht. Er unterscheidet zwischen:

1) S. longus (pyogenes); dieser findet sich bei Anginen, auch der Scharlachangina, ist identisch mit den S. der Phlegmonen usw., ist also pathogen und vermag, auf andere Personen übertragen, Krankheitsprozesse hervorzurufen.

2) S. longissimus; morphologisch ausgezeichnet durch Bildung sehr langer Ketten, stellt einen ständigen Bewohner der gesunden Mandeln dar.

3) S. conglomeratus (Kurth) findet sich auf Mandeln gesunder und kranker Personen.

4) S. brevis; hierzu werden S. gerechnet, die in Bouillon als Diplokokken oder ganz kurze Ketten auftreten und nicht hämolysieren. Sie wurden in der Mundhöhle gesunder Personen, auch vergesellschaftet mit anderen S. bei Erkrankungen gefunden und sind möglicherweise identisch mit dem in der Mundhöhle saprophytierenden S. lacticus (Kruse).

Nach meinen Ausführungen an anderer Stelle (Abschnitt I, 1) halte ich den S. longissimus, S. conglomeratus (ebenso, wie den viridans) nur für Modifikationen des S. longus, die ihre Eigentümlichkeiten in Reaktion auf die Einwirkungen der besonderen Oertlichkeit gebildet haben, aber keine „Arten" darstellen. Deshalb brauchen solche

*) Auch im Speichel der Tiere (Hunde, Papageien) finden sich häufig S. vor.

Gruppierungen jedoch nicht wertlos zu sein. Die Formen, die wir bei akuten, unzweifelhaft durch S. hervorgerufenen Erkrankungen finden, treten als S. longus auf, nicht aber mit dem morphologischen Charakter des longissimus, conglomeratus oder brevis, und wir dürfen annehmen, daß S., die jenem entsprechen, die meiste Aussicht auf das Vorhandensein pathogener Fähigkeiten geben.

Bei der Rhinitis acuta ist das dünnflüssige Sekret in der Regel sehr bakterienarm. Erst im weiteren Verlaufe der Erkrankung stellen sich reichlicher Bakterien ein, außer S. namentlich Pneumokokken, Staphyloc. albus und Kapselbacillen. Sehr wechselnde Befunde gibt auch die akute katarrhalische Pharyngitis. S. kommen hier ziemlich gleichmäßig häufig mit Pneumokokken vor, meist vergesellschaftet mit Staphylokokken, gar nicht selten treten aber beide zahlenmäßig zurück vor gewissen gramnegativen Diplokokken, dem Diploc. catarrhalis und dem Diploc. pharyng. flavus I oder II*).

Gegenüber diesen ätiologisch schwer zu deutenden Befunden bei katarrhalischen Prozessen finden wir die S. bei den follikulären und pseudomembranösen Anginen in einer Zahl und mit einer Regelmäßigkeit vor, daß ein ätiologischer Zusammenhang wohl schwerlich geleugnet werden kann. Die Pneumokokken sowohl wie andere oben aufgeführte Kokken, gramnegative Diplokokken und Staphylokokken treten hier gegenüber den S. erheblich zurück und dürften, wo sie überhaupt vorkommen, als Begleitbakterien anzusehen sein. Verwiesen sei hier auf die Arbeiten von Veillon[109], Lemoine[110], Cassedebat[111], Dahmer[112], le Damany[113], Zeehuisen[114], Lemaire[115], Stooss[116], Reiche & Schomerus[117], Thalmann. Nach den Angaben Thalmanns treten die S. hier fast ausschließlich in der Form des hämolysierenden S. longus pyogenes auf. Daß ihnen auch die pathogenen Eigenschaften derselben voll zukommen, beweisen die nicht seltenen Beobachtungen, nach denen andere eitrige Prozesse (Tonsillarabszeß, Otitis) sich an die Anginen anschließen, sowie das häufige gleichzeitige Vorkommen von Anginen und puerperalen Prozessen**).

Nach der schon erwähnten Zusammenstellung von de la Chapelle[85], die sich auf das Material einer im Jahre 1904 in Helsingfors beobachteten Anginaepidemie (2003 Fälle) stützt, wurden im Anschluß an Angina folgende Folgeerkrankungen beobachtet: Erysipel 7mal, Otitis media 24mal, Peritonitis diffusa 18mal, Empyema proc. mastoid. 3mal, Empyema antri Highmori 1mal, Abszeß der Epiglottisgegend 2mal, Laryngitis 2mal, Bronchitis 2mal, Pneumonie 1mal, Polyarthritis acuta 7mal, Nephritis haemorrhagica 8mal, Oophoritis 2mal, Neuritis 5mal.

Nach alledem dürfen wir wohl den S. longus als den häufigsten Erreger der Anginen ansehen. Für die Entstehung der Infektion kommen zwei Möglichkeiten in Betracht: Uebertragung eines schon virulenten S. longus oder Virulenzsteigerung des schon im Rachen vorhandenen S. longus unter dem Einflusse ihm günstiger Umstände (Epithelläsionen, Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Organis-

*) Den Diph. phar. flav. II habe ich mehrere Male als dominierendes Bakterium bei Anginen gefunden, an denen ganze Familien fast gleichzeitig erkrankt waren.

**) Vgl. Abschnitt Erysipel.

mus durch Erkältungen, Magendarmkatarrhe usw., geeignete Bakterienassoziationen). Für die Möglichkeit einer Virulenzsteigerung bei Assoziation mit anderen Krankheitsnoxen sprechen auch die Befunde menschenvirulenter S. bei Diphtherie und Scharlach, wenn anders wir bei diesen Affektionen nicht stets mit einer Mischinfektion des Hauptvirus mit von Haus aus pathogenen S. rechnen wollen. Jedenfalls müssen wir in praxi den Anginakranken als Träger menschenpathogener S. ansehen, die, auf Wunden übertragen, eitrige, phlegmonöse, erysipelatöse Prozesse hervorrufen können, beim Eindringen in den Rachen wieder Angina. Infektionen von Familienangehörigen kommen bei Angina häufig vor, aber auch Epidemien, die die Einwohnerschaft ganzer Häuser, ja Stadtviertel in Mitleidenschaft zogen, wurden wiederholt beobachtet.

Die Anwesenheit der S. in den diphtherischen Herden (bei bacillärer Diphtherie) wurde schon von Löffler festgestellt und von allen Nachuntersuchern bestätigt. Bei den meisten Diphtherien sind die S. zahlreich vorhanden, bei manchen so zahlreich, daß sie den lokalen Prozeß zu beherrschen scheinen. Aus diesem Grunde waren manche Autoren geneigt, die S. für die Hauptursache der Diphtherie zu halten und den Löfflerschen Bacillen mehr die Rolle einer gefährlichen Komplikation zuzuerkennen, eine Ansicht, die namentlich von Baumgarten und Dahmer vertreten wurde. Bei französischen Autoren finden wir eine Einteilung der Diphtherie in septische Diphtherie, das ist Mischinfektion mit S. (Diphtérie avec association) und Mandelentzündung mit deszendierendem Croup Diphtérie pure). Diese Einteilung entspricht nicht den tatsächlichen Verhältnissen, da mit ganz wenigen Ausnahmen S. immer bei Diphtherie nachweisbar sind, diese Diphtherien aber keineswegs immer einen septischen Charakter tragen. Die Bedeutung der S. bei der Diphtherie beruht, abgesehen von der lokalen Gewebsschädigung, wodurch sie die Vermehrung der Bacillen begünstigen, in der Invasion in andere Organe (Lunge, Niere), mit der namentlich in der Zeit vor Einführung der Serumtherapie gerechnet werden mußte.

Mehr noch als bei Diphtherie hat das Vorkommen der S. bei Scharlach das Interesse der Bakteriologen gefesselt.

Von historischen Daten sei kurz bemerkt, daß schon Crooke 1885 in den Organen von Scharlachleichen S. nachwies. Aus dem gleichen Jahre stammen auch die Angaben von Fränkel & Freudenberg. Babes neigt einige Jahre später der Ansicht zu, daß es sich beim Scharlach wie beim Erysipel um Invasion eines aus irgendeiner Ursache spezifisch virulent gewordenen S. handele. Raskin[36] kam auf Grund sorgfältiger Untersuchung an einem großen Materiale zu dem Resultat, daß die S. bei Scharlach schon frühzeitig maligne Komplikationen hervorrufen. Nach einer Zusammenstellung von Ranke[113] aus dem Münchener Kinderkrankenhause fanden sich in 65 Proz. der frischen Scharlachfälle diphtherische Auflagerungen im Rachen. Bei etwa der Hälfte dieser Fälle konnte der Diphtheriebacillus, größtenteils gemischt mit S., nachgewiesen werden. Bei 38,8 Proz. wurden S. allein gefunden. Beweisender für die Bedeutung der S. bei Scharlach sind einige Arbeiten aus den letzten Jahren. Baginsky & Sommerfeld[119] berichten über 42 Scharlachfälle, unter denen sich 8 befanden mit so foudroyantem Verlaufe, daß nach Ansicht der Autoren eine sekundäre Erkrankung ausgeschlossen war. Aber auch in diesen

Fällen ließen sich im Herzblute und den Organen der Leiche S. nachweisen. Nach Mitteilungen von Rumpel[120], die sich in der Hauptsache auf die Untersuchungen von Jochmann stützten, waren in 13 Proz. der Scharlachfälle S. im lebenden Blute bakterioskopisch erweisbar. Bei 50 Proz. der Scharlachleichen ergab die Untersuchung auf S. positive Resultate. Jochmann[121] selbst berichtet, daß er während des Lebens unter 161 Fällen 25mal = 15,5 Proz. S. (sämtlich letal verlaufende Fälle) hätte feststellen können. Der Nachweis gelang aber nicht auf der Höhe des Exanthems am 1. oder 2. Tage, ebensowenig bei ganz foudroyanten Fällen, wo auch die Untersuchung post mortem negativ ausfiel. Die Untersuchung von Scharlachleichen gab in 70 Proz. positive Resultate.

Außer durch den mikroskopischen und kulturellen Nachweis ist in neuerer Zeit noch durch serologische Verfahren die Bedeutung der S. für den Scharlachprozeß dargetan. Schleissner[122] fand, daß das Blut von Scharlachkranken komplementablenkende Wirkungen gegenüber Emulsionen von S. besaß, die aus Scharlachfällen gezüchtet waren. Bei Benutzung von Erysipelstreptokokken als Antigen versagte die Reaktion, fand sich aber, wenn auch schwächer, auch bei S. aus Puerperalfieber und einem Stamme aus Panophthalmie. In den ersten Krankheitswochen war die Reaktion noch negativ, erreichte dann am 10. Tage ihren Höhepunkt, um nach etwa 6 Wochen zu verschwinden. Nach den Untersuchungen von Levierato[123] scheint sie auch durchaus spezifisch zu sein, insofern als sie bei Antigenen aus Staphylokokken, Diplokokken, Typhus- und anderen Bakterien nicht eintrat. Auf eine sehr frühzeitige Beteiligung der S. an dem Krankheitsprozesse weisen die Arbeiten von Tunicliff[124] über das opsonische Verhalten des Scharlachblutes gegenüber S. hin.

Zweifellos spielen die S. bei der Scharlacherkrankung eine sehr wichtige, und häufig wahrscheinlich ausschlaggebende Rolle, namentlich dann, wenn sie in das Blut eindringen und Metastasierungen in anderen Organen hervorrufen. Dagegen lassen sich gegen die Annahme, daß sie die primären Erreger darstellen, trotz ihres an Regelmäßigkeit grenzenden häufigen Vorkommens, trotz der serologischen Befunde und auch der durch den sogenannten Wundscharlach dargetanen Fähigkeit, scharlachähnliche Exantheme hervorzurufen, mancherlei Bedenken geltend machen. Diese gipfeln weniger in der Erwägung, daß doch nicht bei allen Fällen, und namentlich nicht bei allen foudroyanten, der exakte Nachweis der S. erbracht ist, als in der Schwierigkeit, sich vorzustellen, daß eine so wohlcharakterisierte, ungemein ansteckende Krankheit durch Erreger hervorgebracht werden sollte, die wir auf keine Weise von den pyogenen Eitererregern unterscheiden können. Von einzelnen schwer unterzubringenden Formen abgesehen, handelt es sich immer um den hämolysierenden S. longus, allein oder auch vergesellschaftet mit dem S. conglomeratus. Auch die Impfversuche, die neuerdings von Landsteiner, Levaditi & Prasek[205] an Affen vorgenommen wurden, machen eine andere Krankheitsnoxe als die S. für den Scharlach wahrscheinlich.

Die Untersuchung aus dem Rachen stammenden Materiales auf S. hat zunächst auf mikroskopischem Wege zu geschehen. Entnommen wird dasselbe, indem die erkrankten Partien mit einem sterilisierten Wattebäuschchen, das fest um das Ende eines starken Drahtes gewunden ist, abgewischt werden. Hiervon angefertigte mikroskopische

Präparate geben, wenn es sich um Diphtherie handelt, zunächst einen Ueberblick über das Mengenverhältnis der Bacillen und Kokken. Die S. sind jedoch von anderen Kokken auf diese Weise nicht genügend zu unterscheiden, da sie hier, wie überhaupt im Gewebe und in Gewebsflüssigkeiten, selten eine ausgesprochene Kettenlagerung zeigen, sondern meist in Diplokokkenform auftreten. Um dieselben nach Zahl und Art zu bestimmen, ist die Kultur nötig, die in der Weise ausgeführt wird, daß das an den Wattebäuschchen haftende Material auf Blutagarplatten ausgestrichen wird. Kann man nach dem mikroskopischen Präparate nur mit wenig S. rechnen, so empfiehlt sich die Vorkultur auf Traubenzuckerbouillon oder Traubenzuckeragar (Uebertragung aus Kondenswasser).

Von Nase und Rachen können S.-Infektionen auf die benachbarten Höhlen, Oberkieferhöhle, Stirnhöhle, namentlich aber das Mittelohr sich ausbreiten. In manchen Fällen finden sich neben S. longus ausschließlich Pneumokokken, der S. mucosus, auch der Micrc. catarrhalis und Staphylokokken (vgl. u. a. Zaufal[125], Netter[126], Lagan, A. Turner & C. Lewis[127], Libmann & Cellor[128]). Prognostisch sollen die durch den S. longus und S. mucosus bedingten Entzündungen am ungünstigsten sein.

Auch bei schweren Conjunctivitiden sind bisweilen S. als Erreger nachgewiesen (Coppez[129], Uthoff[130], Axenfeld[131], Kaufmann[132], Engel[133]). In einigen Fällen schlossen sich die Conjunctivitiden an Erkrankungen der oberen Luftwege (Influenza, Masern) an, was darauf hinweist, daß die S. von der Nase aus in den Bindehautsack eingewandert sind. Meist scheint es sich aber nur um eine besondere Lokalisation der S. im Verlaufe allgemeiner Sepsis gehandelt zu haben.

Von den primären Ansiedelungen vermögen die S. auf dem Blutwege in entfernt gelegene Organe einzudringen und dort metastatische Prozesse zu bewirken. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Nieren, Herz und Gelenke. Es sei aber bemerkt, daß auch andere pyogene Bakterien, namentlich Staphylokokken und Pneumokokken (ausnahmsweise auch Gonokokken und Meningokokken) bei solchen pyämischen Metastasen gefunden werden. Gewisse Endocarditiden, die durch chronisch protrahierten Verlauf, gewisse Eigentümlichkeiten der Temperaturkurve und Malignität ausgezeichnet sind (Endocarditis lenta), ergaben bei der bakteriologischen Untersuchung meist den nicht hämolysierenden S. longus — den S. viridans Schottmüller[134]*).

Als eine vom Rachen ausgehende metastatische S.-Infektion wird meist auch die Polyarthritis acuta, der Gelenkrheumatismus, angesehen. Wir verstehen darunter bekanntlich eine fieberhafte Erkrankung, deren wichtigste Symptome Schwellung und Schmerzhaftigkeit eines oder mehrerer Gelenke darstellen. Häufige Komplikationen sind Entzündungen der serösen Häute, des Pericards in 14 Proz. des Endocards in 20 Proz. der Fälle (Bamberger & Leber). Außerdem werden gewisse Hautaffektionen beobachtet, denen wir auch i

*) Ich nehme hier an, daß sich die Hämolyse hier unter der Einwirkung des erkrankten Organismus verloren hat.

dem Verlaufe generalisierter pyämischer Prozesse begegnen, die Purpura und das Erythema multiforme. Bei kindlichen Individuen kommt es nicht selten zu einer Komplikation auf nervösem Gebiete, der Chorea minor.

Eingeleitet wird die Erkrankung in der Regel durch eine Angina, oder sie stellt die Fortsetzung anderer im Rachen etablierter Prozesse — der Diphtherie, des Scharlachs — dar. Diese Tatsachen machen es sehr wahrscheinlich, daß der Krankheitserreger vom Rachen aus eindringt, und es lag auch nahe, ihn unter den hier beobachteten Lebewesen zu suchen. Die bakteriologischen Befunde, die bei der Untersuchung des Blutes, des Gelenkinhaltes und des Rachens erhoben wurden, haben jedoch bis jetzt keine sicheren und eindeutigen Resultate ergeben.

Mantle fand (1887) bei 7 Fällen Diplokokken und kurze dicke Bacillen, Buday[135] in einem Falle S., Veillon in 22 Fällen S., in 16 Pneumokokken und in 2 Staphylokokken, Charrin[136] in 22 Fällen 14mal Staphylokokken, 4mal S., 2mal Colibacillen und 2mal sterile Aussaat. Von Sahli[137] wurden Staphylokokken, von Bertaux gar Tetragenus im Blute nachgewiesen. Singer[138] untersuchte bei einem größeren Materiale Blut, Harn und Gelenkinhalt. Der Blutbefund war meist negativ. Er fand Staphylokokken, S. pyogenes und S. conglomeratus. Maragliano[139] und Mircoli[140] sehen Staphylokokken als Haupterreger der rheumatischen Chorea an. Bei rheumatischer Purpura und Erythem wies Singer S. und Staphylokokken nach. Bei rheumatischer Endocarditis sind meist Streptokokken, weiterhin aber auch Staphylokokken, Pneumokokken und gelegentlich auch andere Kokken gefunden worden. Hierdurch würden alle pyogenen Kokken wie bei der Pyämie so auch bei der Polyarthritis und ihren Komplikationen in Frage kommen können.

Speziell auf den Nachweis von S. waren die Untersuchungen von Wassermann[141], Meyer[142, 143] und Menzer gerichtet.

Der Erstgenannte züchtete aus den endocarditischen Auflagerungen sowie Blut und Gehirn einer Person, die an rheumatischer Chorea gelitten hatte, einen S., der durch seine Ansprüche an den Nährboden (höheres Alkali- und Peptonbedürfnis) und durch sein pathogenes Verhalten auffiel. Derselbe rief bei Kaninchen eine meist tödlich verlaufende und mit multiplen Gelenkaffektionen einhergehende Krankheit hervor. Die ersten Erscheinungen traten bei den Tieren nach 3—4 Tagen, manchmal aber auch erst später ein. Die Schwellung ging oft an einem Gelenke zurück und ergriff sprungweise ein anderes. Die trübserösen, häufig leukocytenhaltigen Gelenkexsudate enthielten den S. in Reinkultur. Meyer, der in Gemeinschaft mit v. Leyden & Michaelis 25 Fälle ausgesprochener, die Polyarthritis begleitender, Angina untersuchte, verfuhr bei der Isolierung seiner S. in folgender Weise: Nach gründlicher Ausspülung der Mundhöhle wurde Material von den Lakunen der Tonsillen entnommen und auf Bouillon (Acitesbouillon) übertragen. Die nach 24-stündigem Aufenthalt der Röhrchen im Brutschrank gewonnene Mischkultur wurde Kaninchen intravenös injiziert: die zuerst auftretende Gelenkgeschwulst enthielt dann spärliche Diplokokken, die, meist intracellulär in den Leukocyten und Endothelien gelagert, nach Gram bei nachfolgender Färbung mit Kühnes Methylenblau sichtbar gemacht werden konnten. Starben die Tiere nachträglich an Endocarditis, so fanden sich die Kokken auch im Zentrum der oft recht voluminösen Exkreszenzen. Die kulturellen Eigenschaften ergaben wenig Bemerkenswertes. In Bouillon wuchsen die Diplokokken zu kurzen Ketten aus und starben schnell ab. Auf Agar zeigte sich nur kümmerliches Wachstum. Während der Nachweis dieser S. mit Tonsillenmaterial in der angegebenen Weise regelmäßig gelang, steht derselbe für die Gelenke, von vereinzelten Angaben (Menzer, Poynton, Triboulet) abgesehen, noch aus.

Im wesentlichen stützt sich die Annahme der Autoren, daß in diesen S. der Erreger des Gelenkrheumatismus vorläge, auf das pathogene Verhalten derselben dem Kaninchen gegenüber. Nur rufen aber S. der verschiedensten Herkunft, wenn sie mit geringer Virulenz begabt in größeren Mengen intravenös appliziert werden, Gelenkaffektionen hervor, eine bei den S. schon längst bekannte Tatsache. Die Spezifizität dieser S. für den Gelenkrheumatismus ist nach dem bisher darüber Mitgeteilten nicht haltbar. Zu diesem Resultate kam auch Cole T. Refus[144] bei seinen vergleichenden Untersuchungen.

Die wenigen bisher ausgeführten serologischen Untersuchungen scheinen wenigstens für eine Beteiligung des S. longus pyogenes bei der Krankheit zu sprechen. Immerhin ist zu bedenken, daß der Gelenkrheumatismus deutliche Abweichungen von der durch die gewöhnlichen Kokken erzeugten Pyämie sowohl in klinischer, wie pathologisch-anatomischer wie bakteriologischer Hinsicht zeigt. In klinischer durch das sprunghafte Befallen der Gelenke, durch eine gewisse Flüchtigkeit des Prozesses, die auch in der leichten Beeinflußbarkeit durch spezifische Mittel zum Ausdruck kommt, in pathologisch-anatomischer durch den Charakter der Synovitis, die ein meist spärliches, klares, zellarmes Exsudat liefert, und in bakteriologischer last not least durch die häufig beobachtete Keimfreiheit des Exsudates.

S.-Infektionen der tiefen Luftwege und Lungen.

Das Sekret bei Katarrhen der Luftröhre und der Bronchien weist nicht selten zahlreiche S. auf, denen möglicherweise eine Bedeutung für den Krankheitsprozeß zukommt (C. Caisse[145], Denys & van de Velde[146], Queyrat[147]). Im allgemeinen werden wir uns hier ihre pathogene Wirksamkeit in der Weise vorzustellen haben, daß sie sich erst auf Grund eines durch Erkältung oder andere Ursachen geschaffenen Reizzustandes der Schleimhäute stärker entwickeln, dann aber, mehr oder minder assoziiert mit anderen Mikroorganismen, Staphylokokken, Pneumokokken usw., den vorhandenen Reizzustand steigern und durch Bildung giftiger Produkte allgemeine Krankheitserscheinungen (Fieber usw.) auslösen.

Mehr gesichert scheint die ätiologische Bedeutung der S. bei manchen Formen von Pneumonien zu sein. Nach Widal, Tillmann u. a. kommen „Lungenerysipele“, Wanderpneumonien vor, die nach Widal durch insidiösen Anfang, oft ohne Fröste und Seitenstechen, zunehmende Dyspnoë, Husten mit eitrig-schleimigem Auswurf und raschem Verlauf charakterisiert sind*). Die von Finkler[148] beobachteten S.-Pneumonien zeigten im klinischen Bilde Aehnlichkeit mit Typhus. Auffällig ist vor allem der Kontrast zwischen der Schwere der Allgemeinerscheinungen und dem geringen physikalischen Befunde. Auswurf fehlte häufig völlig. Pathologisch-anatomisch handelte es sich um eine zeitweise auftretende, lobuläre Entzündung, bei der die Alveolen und das interstitielle Gewebe mit einem vorwiegend zelligen Materiale (Rundzellen, mehrkernige Leukocyten) ausgefüllt waren. Die aus Punktions- und Sektionsmateriale gewonnenen S. zeigten (Selter[148]) nur sehr schwaches Wachstum auf Agar, geringe Virulenz gegenüber Maus und Kaninchen und starben in Kulturen schnell ab. Die Erkrankungen an dieser Pneumonieform wurden meist gruppenweise beobachtet. Bachem, Selter, Finkler führten die von ihnen beobachtete Epidemie auf Infektion von Papageien zurück (Psittakosis), doch erscheinen die hierfür angeführten Beweise, wenigstens soweit sie sich auf die bakteriologischen Untersuchungen stützen, nicht gerade einleuchtend.

Weiter kommen die S. als Erreger sekundärer Infektionen bei der Lungentuberkulose in Betracht. Schon 1884 hat Koch in seiner grundlegenden Arbeit über die Aetiologie der Tuberkulose auf die

*) Nach Kocher & Tavel (s. a. O.).

Bedeutung der Begleitbakterien aufmerksam gemacht, wobei er zunächst, ebenso wie später noch Gaffky, den M. tetragenus im Auge hatte. Eingehendere Untersuchungen, an denen sich namentlich Cornet, Kitasato, Petruschky, Spengler beteiligten, ergaben jedoch, daß in den S. die wichtigsten Erreger der Sekundärinfektionen zu suchen waren. Cornet konnte an Schnittpräparaten zeigen, wie die S. in Zügen Schritt auf Schritt den Tuberkelbacillen folgten, stellenweise ihnen sogar vorauseilten.

Auch durch die Sputumuntersuchung nach der Kitasatoschen Methodik, die die Ausschließung der mit dem Mundspeichel beigemischten Bakterien ziemlich vollständig gestattete, schien die Bedeutung der S. für den Verlauf erwiesen. Klinisch brachte man namentlich die starken Temperaturschwankungen (starke Morgenremissionen — plötzlich steil aufsteigende Abendtemperatur) mit S.-Wirkungen in Verbindung. Neuere, namentlich im Eppendorfer Krankenhause angestellte Untersuchungen machen es jedoch wahrscheinlich, daß man die Bedeutung dieser Sekundärinfektionen etwas überschätzt hat.

Unter 241 Blutuntersuchungen, die nach der Schottmüllerschen Methodik mit Verwendung großer Blutmengen (20 ccm) bei 187 Patienten mit vorgeschrittener Lungenphthise, zum Teil kurz vor dem Tode, angestellt wurden, konnten nur 4mal Keime in geringer Anzahl nachgewiesen werden, und zwar 2mal S. und je einmal Staphylococcus und Diplococcus lanceolatus. Bei 100 der intra vitam untersuchten Personen konnte das Blut auch nach dem Tode auf seinen Keimgehalt geprüft werden, wobei sich 45mal Bakterien überhaupt und 27mal S. nachweisen ließen. Ein Vergleich mit den vorgenannten Zahlen läßt schließen, daß die hier gefundenen Bakterien meist erst in agonalen Stadium in das Blut eingedrungen sind (Benöhr[149]).

Die aus dem Sputum oder aus dem Blut und Organen der Leichen Tuberkulöser gezüchteten S. entsprechen in ihrem morphologischen und kulturellen Verhalten durchaus den bekannten pyogenen Formen. Gegenüber dem Tier (Maus und Kaninchen) verhalten sie sich verschieden. Die Virulenz schwankt in großen Grenzen: es kommen sowohl sehr hochvirulente wie fast unvirulente vor, aber es lassen sich auch hier keinerlei Schlüsse aus dem Verhalten in dem besonderen Krankheitsfalle auf die Virulenz gegenüber dem Tier ziehen und umgekehrt.

S.-Infektionen der Pleura, die meist zu eitrigen Exsudaten führen, treten häufig sekundär als Folge anderer Herderkrankungen, namentlich solcher in den Lungen, auf. Nach Netter[8] sind 50 Proz. der eitrigen Pleuritiden auf S. zurückzuführen.

S.-Infektionen des Darmes.

Die im normalen Darm vorkommenden S. sind dieselben, denen wir auch in der Mundhöhle, Rachen und Speichel begegnen — der nicht hämolysierende S. longus, und vor allem der S. lacticus (Kruse)*). Dieser polymorphe S. (vgl. Abschnitt II), der einen der wichtigsten Erreger der Milchsäuerung darstellt, ist ubiquitär; sehr reichlich findet er sich namentlich in der Marktmilch, in die

*) S. lacticus = Strept. Güntheri (Lehmann & Neumann) = Lactococcus (Beijerinck) = Strept. acid. lactici = Strept. lactis = Enterococcus (Thiercelin) = Microc. ovalis (Escherich).

er wohl schon aus den Eutergängen der Kühe eingedrungen ist. Sehr früh tritt er auch im Darm des Säuglings auf, der ihn vielleicht schon bei Passage der mütterlichen Vagina aufgenommen hat, und stellt dort durch längere Zeit mit den Anaëroben Bac. bifidus und Bac. perfringens den Hauptteil der Bakterienflora dar (Sittler[150, 151]).

Eine erhebliche Zunahme können die S. bei entzündlichen Zuständen des Darmes, bei Ruhr und ruhrähnlichen Erkrankungen, Sommerdiarrhöen usw. erfahren, wo ihr reichliches Vorkommen in den Stühlen schon von Kruse & Pasquale[152] bemerkt wurde. Die pathogene Bedeutung der S. für die Erkrankungen des Darmes ist noch nicht geklärt, doch wird eine solche von einzelnen Autoren für die von ihnen beschriebenen Fälle angenommen (Beck[153], Weichselbaum[154], Drasche[155]). Der von Drasche bei einer Erkrankung von Cholera nostras isolierte S. soll andern Personen einverleibt gleichfalls choleriforme Erscheinungen hervorgerufen haben. Weiter beschreibt Axel Host[156] eine kleine Familienepidemie von Enteritis, die er auf den Genuß von Milch euterkranker Kühe zurückführt. Bärmann & Eckersdorf[157] berichten über ruhrähnliche auf Sumatra wiederholt beobachtete Erkrankungen, bei denen Ruhrbacillen in den Stühlen nicht nachgewiesen werden konnten, wohl aber zahlreiche hämolysierende S. longi. Die Autoren sind der Ansicht, daß es sich hier um Infektionen mit S. des Erysipels, das gleichfalls häufig vorkam, gehandelt habe. Eine etwas größere Zusammenstellung hierher gehöriger Erkrankungen finden wir weiter in einer Arbeit von Tavel, de Cérenville, Equet & Krumbein[158]. Die hier aufgeführten Enteritiden waren zum Teil sehr schwerer Art und führten zu Peritonitis und tödlicher Allgemeininfektion.

Nach de Cérenville kann die S.-Enteritis in Form einer typhösen Erkrankung auftreten, die sich vom Typhus aber durch einige Merkmale unterscheidet. Der Beginn ist plötzlicher, die Krankheit betrifft mehr den Dickdarm als den Dünndarm. Die Milzschwellung ist sehr ausgesprochen, der Stuhl übelriechend, während das Exanthem nicht typisch ist oder ganz fehlt. Auch die Störungen von seiten des Zentralnervensystems treten weniger hervor. Außer diesen Formen mit mehr protrahiertem Verlauf finden sich auch ganz akute beschrieben, bei denen das Krankheitsbild ganz dem der Cholera gleicht (Muskelkrämpfe, Cyanose, Kollaps). Wiederholt begann die Erkrankung mit einer Angina, an die sich erst die Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals (Leibschmerzen, Diarrhöe, Erbrechen) anschlossen. Von dem Darm verbreitete sich die Infektion auch auf andere Organe, das Bauchfell, die Pleura, Nieren, Endocard. Die bakteriologische Untersuchung des Darminhaltes ergab bei allen diesen Erkrankungen S., und zwar den S. longus, S. conglomeratus sowie den S. brevis („Diplococcus intestinalis major" und „minor").

Ob es sich bei allen hier mitgeteilten Krankheitsfällen wirklich um primäre S.-Enteritiden gehandelt hat, lasse ich dahingestellt. Bei einem Teile gewinnt man den Eindruck, daß die metastasierenden S.-Infektionen nicht vom Darme, sondern primär von einer anderen Stelle (Mandeln) ausgegangen sind. Im Verlaufe allgemeiner S.-Sepsis werden ja Lokalisationen auch im Darme nicht so selten beobachtet.

Für das Vorkommen primärer S.-Enteritis bei Säuglingen sind namentlich Escherisch[159] und seine Schüler Hirsch[160], Libman[161], Spiegelberg[162], Jehle[163] sowie französiche Autoren (Nobécourt[163]) eingetreten, während Marfan[165] und Fischl[166] die Enteritis auch

*) Im Meconiumkote und bei Fleischnahrung soll sich nach Escherich auch der verflüssigende S. coli gracilis häufig finden.

hier als Metastase einer von einem anderen Herde (Mandeln, Lunge) ausgegangenen Sepsis ansehen. Nach den Untersuchungen der erstgenannten Autoren bewirken die S., sei es durch direkte Invasion in die Darmschleimhaut oder durch Giftwirkung, eine stark entzündliche Reizung, die Epitheldesquamation und Austritt von roten und weißen Blutzellen zur Folge hat. Durch die in die oberflächlichen Darmwandschichten eingedrungenen Kokken entsteht eine auf das interglanduläre Gewebe der Mucosa beschränkte Entzündung und eine heftige entzündliche Reaktion des lymphatischen Apparates. Die Krankheit lokalisiert sich vorwiegend im Dickdarme, kann aber von hier aus auch zur Sepsis mit embolischen Herden in Nieren und Lungen führen. Der Nachweis der Kokken gelang in erster Linie in den Stühlen, die einen serös-schleimigen oder, auf der Höhe der Erkrankung, auch einen schleimig-blutig-eitrigen Charakter zeigten.

Nach Escherichs Methode angefertigte Präparate des Darminhaltes zeigen zahlreiche, zu zweien oder kurzen Ketten angeordnete gramgefärbte Kokken neben roten Coli- und anderen Bacillen.

Außer in den Stühlen gelang der Nachweis der Kokken intra vitam noch in Harn und Blut, post mortem im Darme, namentlich an den Stellen stärkster Entzündung, wo die Kokken durch die ganze Mucosa und insbesondere auch an der Außenseite der Drüsen bis in die Submucosa hinein sichtbar waren, in einzelnen Fällen auch in den anderen inneren Organen.

Weniger einfach gestaltete sich der kulturelle Nachweis. Bei Aussaat auf Agar erschienen kleinste, im Innern des Nährbodens gelegene Kolonien von unregelmäßiger Gestalt, die nur auf Zuckerbouillon gutes Wachstum zeigten. Als zweckmäßig stellte sich die Vorkultur in Zuckerbouillon heraus, in der sich 24 Stunden nach Einsaat des Materials ein pulvriger Bodensatz bildete, der die S. in großer Menge enthielt. Auch Impfungen des schleimig-eitrigen Materiales auf Mäuse waren verschiedentlich erfolgreich, indem die Kokken aus dem Herzblute gewonnen werden konnten.

Ausgezeichnet sind die so isolierten S. morphologisch durch ihren Polymorphismus, der sich sowohl in der sehr schwankenden Form und in der Größe der Einzelindividuen (zwischen 0,5—1,5 μ), wie in der Lagerung (zu zweien, kurzen Ketten, aber auch einzelnen sehr langen) ausspricht. Diese Beschreibung weist darauf hin, daß diese Enteritiskokken nichts anderes darstellen als den S. lacticus, den wir schon als regelmäßigen Bewohner des Säuglingsdarmes kennen lernten. Daß derselbe unter Umständen giftige Wirkungen entfalten kann, geht aus den Mitteilungen Heinemanns[167] hervor, dessen Passagekulturen Kaninchen schon in ziemlich kleinen Dosen (2 ccm) bei intravenöser Einspritzung töteten. Man könnte sich dann die Entstehung dieser Erkrankungen so vorstellen, daß unter der Wirkung dyspeptischer Einflüsse eine einseitige Bevorzugung dieser Lebewesen einträte, die zunächst eine starke Vermehrung im Darminhalte und weiter auch Invasion in das Gewebe und Blut zur Folge hätte. Also autogene Infektionen im Gegensatz zu exogenen septischen, die von anderen Orten (Rachen, Lungen) ausgehen und in der Regel durch den S. longus bedingt sind.

Im Anschluß an die S.-Infektionen des Darmkanals sei noch hingewiesen auf die S.-Befunde in Abszessen im Gefolge der Dysenterie (Krause & Pasquale), bei Leberatrophie (Bades[168]), bei

phlegmonöser Gastritis (Cayley[169]), phlegmonöser Jejunitis (Askanazy[170]), bei Appendicitis (Ungermann[171]).

S.-Infektionen im Puerperium.

Das Vorkommen von S. in Vulva und Scheide auch unter normalen Verhältnissen kann nach den Erfahrungen an anderen Körperstellen (Schleimhäute der Luftwege, Darm) nicht überraschen. Walthard[172] fand bei Untersuchung von 100 Schwangeren 27mal S., die durchaus dem S. pyogenes gleichen. Fast gleiche Resultate hatten Vahle[173], der bei 60 Gebärenden 15mal S. fand, ferner Stähler & Winkler[174], die im Scheidensekrete von 40 nicht touchierten Schwangeren 15mal S. feststellen konnten. Auch die Untersuchungen von Winter[176], Steffek[176], Maslowsky[177], Levy[178] ergaben in einer Anzahl der Fälle positive Resultate. Abweichend hiervon waren anfangs die Befunde von Krönig[179] an Schwangeren und von Menge[180], an nicht graviden Frauen. Nach diesen Autoren sollte die Scheide niemals aërob wachsende Keime, Soor und Gonokokken ausgenommen, enthalten und, soweit keine Touchierung vorgenommen, als aseptisch anzusehen sein. Der Grund für dies Verhalten wurde in der selbstreinigenden Kraft des Scheidensekretes gesehen, das, wie Versuche ergaben, auch künstlich zugesetzte pathogene Keime, S. und Staphylokokken, im Verlaufe mehrerer Stunden abzutöten vermochte.

Daß dem normalen Scheidensekrete eine gewisse keimschädigende Wirkung zukommt, steht außer Frage, und ist auch durch neuere Versuche (Zöppritz[181]) bestätigt. Ueber ihr Zustandekommen sind die Ansichten noch geteilt. Sicher beruht sie nicht allein auf dem geringen Gehalte an Milchsäure, wie Döderlein[182] zunächst annahm, da diese Säure erst in einer stärkeren als der hier vorhandenen Konzentration wirksam wird. Auch Leukocyten scheinen nicht in Frage zu kommen, da Menge[183] schon das sehr leukocytenarme und zeitweise leukocytenfreie Sekret der Neugeborenen deutlich bakterizide Wirkungen entfalten sah. Einen stark schädigenden Einfluß übt aber die Hitze auf dieselben aus, was darauf hinweist, daß wir es hier wohl mit ähnlichen, fermentativen, mikrobiziden Stoffen zu tun haben, wie wir sie auch in anderen Körperflüssigkeiten (Milch, Speichel) annehmen müssen.

Mit der Anwendung von Anreicherungsverfahren, insbesondere der früher vom Verfasser vorgeschlagenen Vorkultur in Traubenzuckerbouillon, gelang es nachher fast allen Untersuchern, in der Scheide auch völlig normaler gravider und nicht gravider Frauen, ebenso wie in den Lochialsekreten ganz normaler Wöchnerinnen, in über der Hälfte der Fälle S. nachzuweisen. Dieselben zeigten, wenigstens soweit sie durch aërobe Züchtung gewonnen waren, morphologisch und kulturell die Eigenschaften des S. longus pyogenes. Die Tierpathogenität war wechselnd, aber meist gering.

Die prognostische Bewertung dieser S.-Funde hat die Geburtshelfer namentlich in den letzten Jahren sehr beschäftigt. Aber alle die zahlreichen, fleißigen Arbeiten haben bis jetzt zu keiner rechten Klärung geführt, hauptsächlich deshalb, weil wir bis jetzt über keine sichere Methode verfügen, mit der wir den virulenten S. vom unvirulenten unterscheiden könnten. Die bisher vorliegenden, zum Teil sehr komplizierten Verfahren sind schon in Abschnitt I, 4, „Virulenz“ erörtert, weshalb hier nur noch auf einzelne Punkte eingegangen werden soll. So wurde eine Zeitlang besonderer Wert auf die Feststellung der hämolytischen Fähigkeit der S. gelegt. Doch bald zeigten weitere Untersuchungen (Sigwart[185], Schmidt[186] u. a.), daß auch

hämolytische S. sowohl in den Scheidensekreten Schwangerer wie in den Lochialsekreten durchaus normaler Wöchnerinnen vorkommen. Daran ist nichts Auffallendes, da, wie schon an anderer Stelle ausgeführt wurde, die Virulenz nichts mit der hämolytischen Fähigkeit zu tun hat. Da das Vorkommen der hämolytischen S. an sich noch keine diagnostischen und prognostischen Hinweise ergeben konnte, so sollte die Zahl entscheiden, in der der S. in den Sekreten auftrat. Krönig & Pankow schlugen deshalb vor, auf die Anreicherungsverfahren hier zu verzichten und das Material direkt auf Platten zu verarbeiten. Traten hier sehr zahlreiche Kolonien hämolytischer S. auf und war auch der Blutbefund positiv, so sollte die Diagnose der S.-Infektion als gesichert gelten. Wir können uns dem nicht ohne weiteres anschließen. Die im Scheidensekrete der Schwangeren regelmäßig, aber meist nur in geringer Zahl auftretenden S. müssen naturgemäß unter der Einwirkung der mit der Geburt eintretenden Veränderungen in der Zusammensetzung der Sekrete eine mehr oder minder intensive Vermehrung erfahren. Diese verstärkte Wucherung kann sich dabei völlig unabhängig vom Gewebe, lediglich in den Sekreten, vollziehen — eine Kultur auf totem eiweißreichen Substrate innerhalb des Körpers. Störungen im Befinden der Wöchnerin brauchen damit nicht verbunden zu sein, wenn auch kleine Temperatursteigerungen, durch Resorption löslicher Gifte bedingt, beobachtet werden. Schwerere Zufälle können eintreten, wenn durch einen unglücklichen operativen Eingriff den S. der direkte Weg in die Blutbahn geöffnet ist, weiter, wenn im Cavum uteri totes Material (Eihaut, Placentarreste) vorhanden ist, das nicht nur die S. mit geeignetem Nährmaterial versieht, sondern sie zum Teil an das lebende Gewebe fixiert. Unter solchen Umständen können auch an sich unvirulente S. eine gewisse Infektiosität entfalten und durch ihre massenhafte Wucherung im toten Gewebe unterstützt in die Lymphspalten des lebenden eintreten und bis ins Blut gelangen. Auch der Nachweis im Blute neben dem in den Sekreten garantiert also noch nicht für die Virulenz der S. und für den Charakter des Krankheitsprozesses als einer progredienten Sepsis. Auf diese würde erst dann geschlossen werden dürfen, wenn die angeführten Möglichkeiten ausgeschlossen und der Blutbefund gleichwohl ein positiver bliebe.

Die eigentlichen septischen puerperalen Prozesse sind in ihrer reinen Form dadurch charakterisiert, daß sich an eine schwere (gangräneszierende) Endometritis ein schnelles Weiterwuchern der S.*) in die Lymphspalten des Uterus und der Parametrien anschließt, weiter auch in das Peritoneum und das Blut. Diese Infektionen werden durch einen virulenten, kurz vor, während oder kurz nach der Geburt von außen her importierten S., sei es, daß derselbe von puerperalen Prozessen, Phlegmonen, Erysipel, schweren Eiterungen oder Anginen abstammt, hervorgerufen. Die schon einige Zeit vor der Geburt zufällig (Touchieren, Kohabitation) in die Scheide importierten Keime, dürften, auch wenn sie von Haus aus virulent waren, durch die mikrobiziden Eigenschaften des Scheidensekretes

*) Auch hier kann sich, wie bei den phlegmonösen Prozessen des Unterhautgewebes usw., der S. mit dem Staphylococcus aureus assoziieren. Die seltenen Fälle, wo dieser allein das Feld beherrscht, nehmen einen anderen Verlauf, indem von den erkrankten Venen des Uterus aus die Infektion auf den Blutwegen fortschreitet und zu pyämischen Metastasen führt (vgl. Kapitel Staphylokokken).

getötet oder mindestens stark abgeschwächt sein. Immerhin wird man mit ihnen in den seltenen Fällen septischer Erkrankung, wo eine andere Infektionsmöglichkeit ausgeschlossen werden kann, eher zu rechnen haben als mit den ganz saprophytär gewordenen Scheidenstreptokokken.

Außer den durch virulente S. bedingten septischen Prozessen spielen in der praktischen Geburtshilfe weiter solche eine erhebliche Rolle, bei denen das klinische Krankheitsbild mehr den Eindruck einer akuten Intoxikation als einer Infektion erweckt — Saprämie (Duncan), putride Intoxikation, bakteriotoxische Endometritis (Walthard). Die Entscheidung, ob es sich im speziellen Falle um die eine oder die andere Erkrankung handelt, kann auf Schwierigkeiten stoßen, um so mehr als Kombinationen beider vorkommen. Mit dem Vorliegen einer Saprämie wird man aber dann rechnen dürfen, wenn die Sekrete einen üblen Geruch besitzen und die Möglichkeit besteht, daß in der Uterushöhle Eihaut- oder Placentarreste, kurz totes und der fauligen Zersetzung fähiges Material zurückgeblieben ist. Die Diagnose wird zur Gewißheit, wenn die operative Beseitigung der fauligen Massen einen schnellen Rückgang der klinischen Erscheinungen zur Folge hat.

Das Zustandekommen der Saprämie wurde bis dahin allgemein von den Gynäkologen mit Resorption gelöster, in dem fauligen Substrate gebildeter bakterieller Gifte erklärt, während neuerdings Schottmüller[187, 188, 189], Hamm[190] auch hier eine Gewebsinfektion und den Einbruch lebender Krankheitserreger in das Blut als das Wesentliche ansehen. Aetiologisch sind diese Prozesse jedenfalls nicht einheitlich. Die bakteriologische Untersuchung des Cervixsekretes ergibt bei Anwendung aërober Verfahren vorwiegend Staphylokokken, Streptokokken, Bact. coli, Proteus, Sarcine, Tetragenus, bei Züchtung unter Luftabschluß Bac. emphysematos und anaërobe S. (Schottmüller). Es sind das so ziemlich dieselben Bakterien, die sich normalerweise am Scheideneingange aufzuhalten pflegen. Unter Wirkung der Einflüsse, wie sie die Geburt oder der Abort mit sich bringt, dringen sie aufwärts bis in das Cavum uteri vor. Finden sie hier für ihre saprophytäre Vermehrung günstige Existenzbedingungen (abgestorbenes Gewebe, Eihaut-, Placentarreste), so tritt eine sehr lebhafte Wucherung ein, bei der bald die eine, bald die andere Art im Vorteil bleibt. Mit einer Resorption gelöster Giftstoffe muß unter diesen Umständen sicher gerechnet werden. Es ist aber auch keineswegs ausgeschlossen, daß die an sich nicht infektiösen Bakterien, unterstützt durch ihre große Zahl und die im toten Substrate gebildeten Gifte, gelegentlich auch das lebende Gewebe (Uterus, Parametrien, Tuben, Peritoneum) invadieren und Schübe bis in das Blut vorsenden. Für ein solches Vorkommen sprechen die Schottmüllerschen Blutbefunde unbedingt.

Wie die Bedeutung der anaëroben S. (S. putridus Schottmüller) bei diesen Vorgängen zu bewerten ist, muß noch unentschieden bleiben. Auf das Vorkommen anaërober S. in der Scheide hat zunächst Krönig[16] aufmerksam gemacht. Diese S. sollten bei Züchtung unter Luftabschluß üble Gerüche entwickeln, unter Umständen auch gewisse invasive Eigenschaften entfalten. Die Angaben wurden später durch Natvig[18] bestätigt, der verschiedene Differenzen zwischen den anaëroben S. noch feststellen wollte, sowie

neuerdings durch Schottmüller und Hamm. Andere Autoren (Traugott[191]) waren weniger glücklich im Auffinden dieser Formen und stehen den Schottmüllerschen Angaben noch skeptisch gegenüber. Immerhin darf heute nicht mehr bezweifelt werden, daß S. gelegentlich vorkommen, die zum mindesten bei der ersten Kultivierung sich sehr empfindlich gegen den Luftsauerstoff verhalten (vgl. Abschnitt I, 2). Wahrscheinlich handelt es sich aber dabei — und dafür sprechen auch die Mitteilungen von Gräf & Wittneben — nicht um wirklich obligate Anaërobier, sondern um den gewöhnlichen S. longus, der sich hier erst an anaërobe Existenzbedingungen besonders angepaßt hat.

Praktisch hat es also der Geburtshelfer und Gynäkologe mit zwei Arten von Infektionen zu tun — einer, die bedingt ist durch Invasion von Haus aus virulenter Mikroben, gegen die er heute noch im ganzen machtlos ist — und einer anderen durch autogene, an sich nicht infektiöse Bakterien, denen nur besondere und häufig genug operativ zu beseitigende Umstände eine krankmachende Wirkung verliehen haben. Kann ihn auch die bakteriologische Untersuchung gerade in dem, worauf es ankommt, noch wenig unterstützen, so ist sie andererseits bei verständnisvoller Vergleichung mit dem klinischen Befunde keineswegs wertlos. Für den Nachweis der aërob wachsenden Keime wird aus dem Cervix oder dem Cavum uteri vermittels (einer mit Watte armierten) Tupfsonde Sekret entnommen und auf Blutagarplatten (2:5) ausgestrichen. Vorkultur von Traubenzuckerbouillon würde nur da in Frage kommen, wo es auf die Feststellung sehr vereinzelter S. ankäme. Für die Untersuchung auf anaërobe Bakterien (S. putridus, B. emphysemat., Tetanus) wird das Sekret in flüssigem Traubenzuckeragar verteilt, der in hoher Schicht zur Erstarrung kommt. Sicherer und vor allem bequemer für die nachherige mikroskopische Prüfung der aufgegangenen Kolonien ist das sehr handliche Lentzsche*) Verfahren. Außer der Untersuchung der Sekrete sollte gleichzeitig auch eine solche des Bluts vorgenommen werden. Dasselbe wird in einer Menge von 10—20 ccm aus der Vena mediana entnommen und, mit 40—80 ccm Agar gemischt, in Schalen ausgegossen. Ein Teil davon wird zum Nachweise etwaiger anaërober Keime weiter nach Lentz verarbeitet.

7. Die S. als Krankheitserreger bei Tieren.

Auch bei Tieren treten die Kettenkokken häufig als Krankheitserreger auf. Nach einer vergleichenden Zusammenstellung von Karlinski[204] fanden sich bei Eiterungen

der Menschen	Streptokokken	in	45	Fällen
	Staphylokokken	„	144	„
	andere Bakterien	„	15	„
der Säugetiere	Streptokokken	„	23	„
	Staphylokokken	„	45	„
	andere Bakterien	„	15	„
der Vögel	Streptokokken	„	11	„
	Staphylokokken	„	40	„
	andere Bakterien	„	20	„

*) Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52.

Namentlich unsere großen Haustiere sind S.-Infektionen ausgesetzt, die sich zum Teil in Form charakteristischer Erkrankungen, wie in der Druse der Pferde, äußern.

Die Druse (Coryza contagiosa) stellt eine akute kontagiöse Erkrankung der Schleimhaut der Luftwege dar, die durch die starke Beteiligung des entsprechenden Lymphapparates, der Lymphgefäße und Drüsen ausgezeichnet ist. Die Krankheit beginnt mit einem Nasenkatarrh, der sich bald auf Rachen und Kehlkopf, bisweilen auch auf Trachea und Bronchien fortsetzt. Dabei schwellen die regionären Lymphdrüsen, zunächst die unter dem Zungenbein, dann die abwärts an Kehl- und Schlundkopf gelegenen, stark an und vereitern. Durch Uebergreifen des Prozesses von der Luftröhre auf die Lungen kommt es zur Pneumonie, in anderen Fällen zu Metastasenbildung in Nieren, Milz, Leber, Darm. Als Erreger wird ein zuerst von Schütz[192] beschriebener S. angesehen, der sich in den Sekreten der erkrankten Schleimhäute, den entzündlichen Infiltraten und Exsudaten, wie auch häufig im Blute in großer Menge vorfindet. Morphologisch und kulturell ist derselbe von dem hämolysierenden S. longus des Menschen nicht zu unterscheiden. Gegenüber Versuchstieren (Maus, Kaninchen) zeigt er eine gewisse Virulenz, die aber selbst bei frisch vom Pferde gewonnenenen Stämmen sehr schwankt und meist erst durch Passagen einen höheren Grad erreicht.

Die Brustseuche der Pferde (Pleuropneumonia contagiosa) ist eine namentlich in Städten epidemisch auftretende Erkrankung, die die Lungen (multiple Hepatisation), die Bronchien (eitrige Bronchitis) und die Pleura (reichliche Exsudate von serösem, sero-fibrinösem, eitrigem Charakter) befällt. Als Erreger hat man längere Zeit S., den von Schütz[193] zuerst gefundenen Diplostreptococcus pleuropneumoniae, der sich vielfach in den Krankheitsherden findet, angesehen. Pfeiler[194] berichtet, daß das Serum brustseuchekranker Pferde diesen S. agglutiniere, und zwar ausschließlich. Uebertragungen des S. auf gesunde Pferde hatten aber bis jetzt ein meist negatives Resultat, so daß seine ätiologische Bedeutung bis jetzt als mindestens zweifelhaft angesehen werden muß.

Von anderen Erkrankungen des Pferdes, die mit S. in Zusammenhang gebracht wurden, seien erwähnt der sogenannte Pferdetyphus (Morbus maculosus, Petechialfieber), der zu starken ödematösen Schwellungen an Kopf und Gliedmaßen führt (Lignières[195]), ferner die infektiöse Paraplegie (Perucci[196]). Bei den „Sommerwunden" der Pferde finden sich S. allein oder vergesellschaftet mit Staphylokokken (Lignières), ebenso in Phlegmonen im Anschluß an Verletzungen.

Bei Rindern kommen namentlich die Euterentzündungen der Kühe in Betracht, deren Aetiologie allerdings eine sehr verschiedene ist. Von Sven Wall[197] werden als Erreger genannt: S., Staphylokokken, B. coli, Actinomyces, Tuberkelbacillen. Die Beschreibungen der vorgefundenen S. stimmen wenig überein. Bei der chronischen Entzündung des Euters, der Induration, fanden Nocard & Mollereau[198] S., die im Zentrum der reichlichen Zellmasse gelagert waren. Dieselben gingen auch in die Milch über und bildeten dort lange Ketten großer Kokken, die sich nach Gram entfärbten. Uebertragungen gelangen bei Kühen und Ziegen. Auch die akute Euterentzündung, der „gelbe Galt", der bei Kühen und Ziegen sporadisch wie epidemisch (Schwarz) vorkommt, beruht nach den Untersuchungen von Hess &

Borgeaud[199] auf S. Die Angaben wurden von Zschokke bestätigt. Nach Adametz[200] sind die S. sehr variabel hinsichtlich der Größe und Form der Einzelindividuen wie der Kettenlänge (nach der Beschreibung anscheinend S. lacticus). Einen anderen hierher gehörigen S., der sich sowohl von dem von Nocard & Mollereau beschriebenen wie dem bei der gelben Galt gefundenen unterscheiden soll, beschreibt Klein[201]. Der S. wächst in Bouillon, auf der er schnell abstirbt, wie der S. conglomeratus (Kurth). Auf Gelatine bildet er kleine graue Plättchen, die sich im Laufe der Woche vergrößern und dann ein dickes Zentrum zeigen, von dem radiäre Streifen nach der Peripherie gehen. Er ist pathogen für Meerschweinchen.

Die Beschreibung der von Sven Wall gefundenen S. weist wieder mehr auf den Pneumococcus als den S. longus hin.

Auch bei dem Kalbefieber kommen nach den Untersuchungen van de Veldes[202] neben Staphylokokken und B. coli auch S. in Betracht; Sitz der Erkrankung ist die Gebärmutter. Die gefundenen S. unterschieden sich sowohl nach ihren kulturellen wie morphologischen Eigenschaften nicht von dem S. pyogenes des Menschen. Sie erzeugten beim Kaninchen Erysipel; es gelang jedoch nicht, die Virulenz für diese Tiere zu steigern.

Nach Olt[203] beruht auch die von Duncker & Hertwig entdeckte Muskelerkrankung, die bei Schweinen, Schafen, Kälbern und Pferden vorkommt, nicht, wie anfangs vermutet wurde, auf Infektion mit dem Strahlenpilz, sondern wird durch S. veranlaßt, die aber nicht zu den pyogenen gehören sollen und deren Züchtung bis dahin nicht gelungen ist.

II. Streptococcus mucosus (capsulatus).

Ueber kapselführende S. liegt schon in der älteren Literatur eine Reihe von Mitteilungen vor.

Erwähnt seien:

1) Diploc. der Brustseuche der Pferde von Schütz[1]. Länglich-ovales Diplobakterium, welches zuweilen von einem Hofe umgeben ist. Nach Gram angeblich nicht färbbar. Wächst auch bei Zimmertemperatur auf Gelatine. Pathogen für Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Tauben.

2) Diploc. von Poels & Nolen[2], bei der Brustseuche der Pferde gefunden.

3) Von Besser[3] beschriebene S., dem S. pyogenes ähnlich und in Präparaten von tierischem Gewebe häufig mit einer Kapsel umgeben. Auf Agar üppiger wachsend als S. pyogenes. Sehr pathogen für Mäuse und Kaninchen.

4) Von Binaghi[4] bei einer Epizootie von Meerschweinchen gefunden. Die Diplo- und Streptokokken waren mit Kapseln umgeben, die durch Färbung mit Karbolfuchsin sichtbar gemacht werden konnten. Auf Gelatine kein Wachstum, auf Agar in distinkten, durchsichtigen Kolonien. Binaghi bezeichnete den Organismus als S. capsulatus.

5) Der von Bonome[5] aus dem Exsudate bei Cerebrospinalmeningitis gezüchtete S. bildete auf Agar leicht erhabene, durchscheinende Kolonien, zeigte kein Wachstum auf Gelatine, Kartoffel, Blutserum, verlor nach einigen Uebertragungen auf künstliche Nährsubstrate seine Lebensfähigkeit. In Präparaten vom Blute infizierter Tiere waren die Kapseln deutlich, in solchen von Kulturen ließ sich nur eine ungefärbte Zone um die Kokken erkennen. Pathogen für Mäuse und Kaninchen.

6) S. von le Roy des Barres & Weinberg[6]. Aus den Hautabszessen einer Person gezüchtet, die anscheinend von einem an Enteritis leidenden Pferde infiziert war. Die Kokken waren als Diplo- und Streptokokken gelagert, die Kapsel deutlich, aber nicht färbbar (S. auréolé). Bei Impfung auf Ascitesbouillon Wachstum in sehr langen, mit Kapseln umgebenen Ketten. Starke Säurebildung auf allen flüssigen Medien (Bouillon, Ascitesbouillon, Milch).

7) S. von Tavel & Krumbein[7], aus einem Fingerabszeß gezüchtet. Kapseln waren sowohl im Originalausstrich wie in den Kulturen sichtbar, bei gewöhnlicher Färbung farblos, färbten sich aber bei Anwendung der Löffler-schen Geißelfärbung. Zeigte im Gegensatz zu dem Pneumococcus und S. pyogenes ein schnelles und üppiges Wachstum auf Agar, Gelatine und Kartoffel. Auf Bouillon bildete sich eine Kahmhaut, deren Kokken Kapseln führten, im Gegensatz zu den in der Tiefe der Bouillon gewachsenen.

8) Von Howard & Perkins[8] in einem Tubo-Ovarialabszeß gefundener S. Die Kokken lagen paarweise (biskuitförmig) und in Ketten von 4, 6, 8 und mehr Elementen angeordnet, umgeben von einer großen Kapsel, die in Präparaten aus Exsudaten und Blut deutlich färbbar war, in solchen aus Kulturen (mit Ausnahme der Milchkultur) keinen Farbstoff annahm. Die Kulturen auf Glyzerin und Glykoseagar waren feucht, durchsichtig, tautropfenähnlich. Wachstum auf Gelatine gering, auf Kartoffel nicht vorhanden. Milch wurde nicht koaguliert. Pathogen für Meerschweinchen und Kaninchen. Die Autoren bezeichneten den Organismus als S. mucosus.

9) Enterococcus von Lewkowicz[9], bei Dysenterie gefunden. Bildete Diplokokken und kurze Ketten, deren Glieder an den Berührungsstellen abgeplattet waren. Präparate aus dem Tierkörper zeigten eine breite Kapsel. Schleimige Oberflächenkolonien. Pathogen für Mäuse, weniger für Meerschweinchen.

10) Pseudopneumokokken von Richardson[10]. Runde, eiförmige oder kurze stäbchenförmige Gebilde, als Diplokokken oder in kurzen Ketten gelagert. Kapsel auch in Kulturen nachweisbar. Ueppiges Wachstum (schleimiger Rasen) auf Agar, Glykoseagar, Gelatine. Pathogen für Mäuse und Meerschweinchen.

11) Leuconostocformen von Hlava[11], zuerst im Tonsillenbelag bei Scharlach, weiterhin auch bei anderen Erkranhungen der Mundhöhle und des Rachens gefunden. Diplokokken und Streptokokken mit Kapsel, ganz ähnlich wie der Leuconostoc mesenteroides. Gediehen am besten in Zopfscher Bouillon, Saccharoseagar oder auch Zuckerrübenagar, zersetzten Saccharose unter Milchsäurebildung. Für Tiere wenig pathogen.

Ein größeres Interesse gewannen die kapselführenden S. erst durch die Untersuchungen von Schottmüller[12], der bei verschiedenen eitrigen Prozessen (parametritischem Abszeß, Perforationsperitonitis, Meningitis purulenta) sowie bei croupöser Pneumonie einen anscheinend wohl charakterisierten Streptococcus nachwies, den er als S. mucosus bezeichnete. Dieser S. tritt in Ausstrichpräparaten von Eiter sowie von Kulturmaterial in Form von Diplokokken und kurzen Ketten (6—10—14 Glieder) auf, die von einer sehr deutlichen und relativ umfangreichen Schleimhülle umgeben sind. Dieselbe ist im gefärbten Präparate meist deutlich sichtbar und verliert sich auch nicht bei Züchtung auf künstlichen Nährböden. Die Größe der Einzelglieder (im Durchschnitt 1,5 μ betragend) ist recht wechselnd; sogar in derselben Kette übertrifft oft ein Coccus den andern um das Doppelte an Durchmesser. Namentlich die Endglieder zeigen häufig eine kugelige oder keulenförmige Verdickung. Die Form ist meist rund, doch kommen auch in die Länge gezogene Formen vor mit und ohne Teilungsfurche. Fast stets sind die Kokken, auch wenn sie in kürzeren oder längeren Ketten auftreten, zu zweien gelagert. Das Charakteristische des S. mucosus beruht aber auf der schon erwähnten dicken (oft das 3—4-fache der Kokkendurchmesser messenden) scheidenartigen Kapsel, die die Kokken, in welcher Lagerung sie sich auch befinden, umgibt; in der Regel als glatter Schlauch, ohne die charakteristischen Einschnürungen, wie wir sie bei den typischen Pneumokokken antreffen. Die Kapsel ist ihrerseits wieder von einer schleimigen Masse umgeben, die sich ohne feste Grenzen in der Umgebung verliert. Die Substanz der Kapsel besteht anscheinend nicht aus einem Mucin, sondern aus einem Nukleoproteid.

Der Nachweis der Scheide (Kapsel) stößt bei dem S. mucosus, soweit es sich um Material aus dem menschlichen oder tierischen Körper handelt, eigentlich bei keiner Untersuchungsmethode auf Schwierigkeiten. Bei Anwendung des Gramschen Verfahrens färben sich die Kapseln häufig schön in der Kontrastfarbe. Einfach und für klinische Zwecke besonders brauchbar ist nach Hoffmann[13] das Jenner-May-Verfahren zur Färbung der Blutkörperchen: Sowie der möglichst dünn angelegte Ausstrich trocken geworden ist, wird er (ohne weitere Fixierung) für 2 Minuten in eine 0,25-proz. methyl-alkoholische Lösung von eosinsaurem Methylenblau eingelegt, dann 1 Minute in destilliertes Wasser (nicht Spülen) gebracht und durch Abtupfen mit Fließpapier getrocknet. Die Kokken erscheinen dann dunkelblau, die Kapsel hellblau, der der Kapsel bisweilen anhaftende Schleim rosa. Schwierigkeiten entstehen für den Nachweis der Kapsel eigentlich nur bei Kulturmaterial, namentlich wenn es sich um schon länger fortgezüchtete Stämme handelt. Es empfiehlt sich hier im hängenden Tropfen (Kochsalzlösung oder besser Serum) zu untersuchen. Viel klarer treten die Kapseln nach dem von Hamm[14] angegebenen Verfahren zutage: hier wird eine kleine Menge Kulturmaterial in einem Tröpfchen 1-proz. Kollargollösung vorsichtig auf dem Deckglase verteilt, das Deckglas auf den hohlgeschliffenen Objektträger gelegt und der Rand des Tropfens eingestellt. Um die Kapseln im gefärbten Zustande darzustellen, wird das Material zweckmäßig nicht in Wasser, sondern in Serum (Ascitesflüssigkeit) aufgeschwemmt und darin möglichst vorsichtig verteilt; darauf vorsichtige Fixierung mit Alkohol (nicht durch die Flamme ziehen). Statt der Fixierung mit Alkohol wird von Hamm die Behandlung mit Osmiumdämpfen vorgeschlagen. Bürger bringt das in Serum auf dem Deckglase verteilte Material (noch bevor es völlig trocken ist) in Zenkersche Lösung*) (ohne Eisessig), so daß das Deckglas damit bedeckt ist, erwärmt ca. 3 Sekunden über der Flamme, spült rasch in fließenden Wasser ab, zieht das Präparat durch Alkohol und behandelt es ca. 1 Minute mit Jodtinktur (7 Proz.). Das Jod wird wieder mit Alkohol entfernt und das Präparat an der Luft getrocknet. Zum Färben eignet sich die Gentianaviolettlösung, noch besser die Gramsche Methode mit Nachfärben vermittels Fuchsinlösung. Sehr gute Resultate soll nach Hamm auch die Giemsafärbung geben: 10—15 Minuten langes Einwirken der nach Vorschrift verdünnten Farbstoffe (1 Tropfen Stammlösung Grübler auf 1 ccm Aq. dest.) unter ganz leichtem Erwärmen mit kleiner Flamme während der letzten 3—5 Minuten. Die Kapseln erscheinen bläulichrot, während die Kokken intensiv dunkel gefärbt sind. Das Verfahren wird auch von Arzt[15] und Wirtz[16] empfohlen. Wittmaak[17] erhielt gute Resultate bei Färbung mit gesättigter Thioninlösung.

Der S. mucosus verhält sich dem Luftsauerstoff gegenüber fakultativ anaërob. Sein Wachstumsoptimum liegt bei 37°, doch tritt auch noch bei 22° eine langsame Vermehrung ein. Auf Agar bildet er farblose, zarte, durchsichtige, glänzende Kolonien, die nach 24 Stunden bei Brutschranktemperatur etwa stecknadelkopfgroß sind. Bei mikroskopischer Betrachtung erscheinen die Kolonien homogen, farblos. Die Ausstrichkultur zeigt einen flachen, farblosen, durchsichtigen, glänzenden Belag von schleimig-fadenziehender Beschaffenheit. Bemerkenswert ist, daß immer nur relativ wenig Kolonien von der Aussaat zur Entwickelung kommen, also immer recht reichliche Mengen übertragen werden müssen, weiter das sehr schnelle Eintrocknen von Kulturen, das schon nach wenigen Tagen beginnt und nach 10 Tagen, selbst bei Verschluß der Röhrchen mit Gummikappen, vollendet ist.

Der gewöhnliche Nähragar ist für die Züchtung des S. mucosus wenig geeignet. Viel üppiger wird das Wachstum auf erstarrter Hydrocelenflüssigkeit, auf der sich längs des Impfstrichs ein mehrere Millimeter dicker Wall glasigen Schleimes entwickelt,

*) Zenkersche Lösung: Sublimat 0,5, Kal. bichromat. 2,5, Natr. sulph. 1,0, Aq. dest. 100,0; in der Wärme gelöst. Kurz vor Gebrauch 5,0 Eisessig zugesetzt.

ferner auf Ascitesagar oder einem mit Blut vermischten Agar, auf welch letzterem ein saftig schleimiger, grüngrauer Belag auftritt. Auf der Gelatineoberfläche sind nach etwa 3 Tagen feinste, bläulich schimmernde Kolonien längs des Impfstrichs erkennbar; im Gelatinestich treten feine, kugelförmige Kolonien auf, die nach einiger Zeit deutlich gelbbraune Färbung annehmen. Verflüssigung tritt nicht ein. Auf Kartoffel ist das Wachstum minimal, ebenso auf Bouillon, die erst nach Zusatz von Blut ein günstiges Nährsubstrat darstellt. Milch wird in 24—48 Stunden zur Gerinnung gebracht, Lackmusmolke gerötet. Die hämolytische Wirkung ist sehr gering und erst nach mehreren Tagen erkennbar.

Der S. mucosus ist pathogen für Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen, namentlich aber für Mäuse, die schon bei subkutaner Einverleibung eines Bruchteils einer Oese (Serumagarkultur) an einer akuten Septikämie innerhalb 24—48 Stunden verenden. Der Befund bietet wenig Charakteristisches. An der Injektionsstelle findet man wohl fibrinöses oder fibrinöseitriges Exsudat, bei längerem Krankheitsverlaufe eitrige Peritonitis und Pleuritis. Der S. mucosus ist ein nicht so seltener Bewohner der oberen Luftwege (Neumann, Dieudonné, Verfasser), von denen aus er in die benachbarten Organe vordringt und dort, allein oder vergesellschaftet mit andern Bakterien, Krankheitsprozesse hervorruft. So kommt er namentlich für manche Otitiden in Betracht (Schottmüller[18], Süpfle[19], Wittmaak[17], Hofmann[13], Verfasser[20]), die prognostisch nicht günstig sein sollen (Wittmaak, Honda[21]). Heim fand ihn bei einer Eiterung im Dache des Gehörganges, die nach vorn fortschreitend zu einer teilweisen Zerstörung des Jochfortsatzes geführt hatte. Von dem Mittelohr vermag die Infektion sich bis zu den Hirnhäuten auszubreiten und dort eitrige Cerebrospinalmeningitis zu erzeugen. Auch in Halsabszessen, bei Parotitis wurde der S. mucosus wiederholt nachgewiesen. Wichtiger erscheint noch das nach Schottmüller gar nicht so seltene Vorkommen bei der croupösen Pneumonie, deren klinischer Verlauf im Gegensatz zu der durch den S. longus bedingten kein atypisches Gepräge aufweisen soll.

Die Erkennung des in der Regel ganz charakteristischen S. mucosus von den übrigen Kettenkokken kann immerhin unter Umständen auf Schwierigkeiten stoßen. Es kommen Formen vor, die Uebergänge sowohl zu dem S. longus, wie namentlich zu dem Pneumococcus darstellen. Einige Anhaltspunkte für die Klassifizierung seien in folgendem Schema gegeben.

Bezeichnung der Kriterien	S. longus	S. lacticus	Pneumokokken	S. mucosus
Morphologisches Verhalten	rundliches Korn, mittellange und lange Ketten	rundes, längsovales oder lanzettliches Korn, Diplokokken, kurze und lange Ketten, polymorph	vorwiegend lanzettliches Korn	rundes Korn von wechselnder Größe, mittellange Ketten

Bezeichnung der Kriterien	S. longus	S. lacticus	Pneumokokken	S. mucosus
Kapselbildung				
a) im Tierkörper	a) bisweilen bei hochvirulenten Formen im Tierkörper	a) keine	a) deutlich	a) deutlich
b) in Kulturen	b) keine	b) keine	b) schwach od. fehlend	b) deutlich
Wachstum auf der Agaroberfläche (Ascites-, Hydrocelen-, Serumagar)	zart	zart	zart	üppiger, schleimiger Belag
Hämolytische Fähigkeit. Wachstum auf der Blutplatte (2 : 5)	die meisten pathogenen Formen hämolysierend. Deutlicher Resorptionshof	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine oder nur sehr geringe Hämolyse
Verhalten zu Zucker				
a) zu Traubenzucker	a) starke Säurebildung	a) Säurebildung	a) starke Säurebildung	a) Säurebildung
b) zu Milchzucker	b) schwache, nicht regelmäßige	b) meist starke Säurebildung	b) keine oder schwache	b) Milch wird koaguliert
c) zu Inulin *)	c) keine Säurebildung	c) ?	c) deutliche Säurebildung	c) Säurebildung
Verhalten zu Lösungen von taurocholsaurem Natron **)	keine Auflösung	?	Auflösung	Auflösung
Pathogenes Verhalten für Maus und Kaninchen	frisch aus Menschen gewonnene Stämme in der Regel nur von geringer Virulenz	ohne vorherige Passage wenig oder nicht pathogen	in der Regel hochpathogen	hochpathogen

III. Die Immunität gegen Streptokokken (S. longus).

Die Immunität gegenüber S.-Infektionen zeigt nicht weniger verwickelte Verhältnisse als sie das Studium des S. in seinen verschiedenen Modifikationen und Virulenzstufen uns vor Augen geführt hat. Als gesicherte Tatsache ist jedoch anzusehen, daß man Tiere durch geeignete Behandlung gegen selbst sehr erhebliche Mengen hochvirulenter S. schützen kann und daß diese Immunität durch das Blutserum auf andere Tiere übertragbar ist.

*) Hiss[22] fand zuerst, daß in einem Nährboden von 1 Teil Rinderserum und 2 Teilen Wasser mit 1 Proz. Inulin die Pneumokokken Säure bildeten und das Eiweiß koagulierten, nicht aber der S. longus. Nach den Untersuchungen von Bürger[26] verhält sich hier der S. mucosus wie der Pneumococcus.

**) Die auflösende Wirkung von Kaninchengalle gegenüber Pneumokokken wurde von Neufeld[23] gefunden, die Beobachtung von Levy[24] und Mandelbaum[25] bestätigt. Nach Levy wird die Reaktion in der Weise ausgeführt, daß zu einer 2,5-proz. Lösung von taurocholsaurem Natron in Bouillon die gleiche Menge der fraglichen Bouillonkultur zugesetzt und geschüttelt wird. Pneumokokken und S. mucosus zeigen Auflösung, die makroskopisch und mikroskopisch im hängenden Tropfen verfolgt werden kann, nicht der S. longus.

Beobachtungen über aktiv akquirierte Immunität liegen beim Menschen nur vereinzelt vor. Von manchen Seiten wurde sie unter Hinweis auf häufig vorkommende Rezidive (habituelles Erysipel) direkt bestritten. Für ihr Vorkommen sprechen alte Versuche von Fehleisen, der einige Lupuskranke zunächst erfolgreich mit Erysipelkulturen impfte, bei Wiederholung der Impfungen nach einigen Wochen aber keinen Erfolg mehr erzielen konnte, obwohl die Kulturen noch hinreichend virulent waren. Ein negatives Resultat ergaben die 17 Jahre später ausgeführten Versuche von Koch & Petruschky, deren Beweiskraft allerdings hier nicht hoch anzuschlagen ist. Gleichfalls negativ waren die Versuche von Neufeld[1], welcher Mäuse mit dem Serum von Kranken (kurz nach dem Fieberanfall) und von Rekonvaleszenten gegen die tödliche Dosis zu immunisieren versuchte. Das Resultat wurde auch nicht günstiger, wenn der aus dem Kranken selbst isolierte S. gegen das Serum geprüft wurde. Dagegen fand Zangemeister[2] das Rekonvaleszentenserum vereinzelt wirksam bei Mäusen.

Die ersten Immunisierungsversuche am Tier, die noch in die Anfänge der Immunitätsforschung hineinreichen, waren schon nach den Gesichtspunkten ausgeführt, die auch heute noch für fast alle Immunisierungen gelten: zunächst Einführung eines ganz schwach wirksamen Impfstoffes, weiterhin Behandlung mit verstärkten Dosen, die schließlich das vielfache Multiplum der tödlichen darstellen. In den Einzelheiten der Methodik, namentlich soweit die Vorbehandlung in Frage kommt, weichen die bisher angewandten Verfahren vielfältig voneinander ab. Einzelne Autoren beginnen die Behandlung mit der Einführung großer Mengen abgetöteten Materials. So schlägt Neufeld[3] für die Immunisierung von Kaninchen vor, zunächst die abzentrifugierten S. von etwa 90 ccm Ascitesbouillon, die durch 2-stündige Erwärmung auf 65° abgetötet sind, intravenös zu injizieren und nach Ablauf von 10 Tagen mit hochvirulentem lebendem Materiale subkutan zu impfen. Die Erfolge sind anscheinend recht gute gewesen*). Statt Einführung abgetöteter S. in größerer Menge kann aber auch die Vorbehandlung gleich mit lebenden Impfstoffen begonnen werden, wenn dieselben genügend abgeschwächt sind und die Dosis so gewählt wird, daß zunächst nur eine leichtere Reaktion eintritt. Die Abschwächung der S. kann durch Erwärmung der Kulturen (De Giaxa & Pane[4], Gromakowsky[5]) durch länger währende Belichtung, durch Zusatz antiseptischer Mittel erzielt werden, oder einfach dadurch, daß die virulenten Kulturen einige Zeit ohne Einschiebung einer Tierpassage auf künstlichen Nährböden weitergezüchtet werden. An manchen Stellen wird auch so verfahren, daß man der vom Menschen gewonnenen und in der Regel zunächst wenig virulenten Kultur durch einige wenige Tierpassagen eine gewisse mäßige Tiervirulenz verleiht und sie in dieser Form zur Herstellung der Grundimmunität verwendet. Ist diese einmal erreicht, so wird der durch weitere Tierpassagen zu hoher Tiervirulenz getriebene Stamm zur Fortsetzung der Behandlung benutzt, für die bei großen Tieren meist die intravenöse Applikation in Frage kommt. In dieser Weise kann, wie oben erwähnt, bei verschiedenen Tierarten — Kaninchen, Pferden, Eseln — gegen große Dosen virulenter S. eine ausgesprochene Immunität erzielt werden, die durch das Serum auf andere Tiere übertragbar ist.

---

*) Neuerdings wird zur schonenden Abtötung der S. statt der Erwärmung die Behandlung mit Harnstoff oder Galaktoselösung empfohlen (vgl. Levy, Blumenthal, Marxer[6], Marxer[7], Weawer & Tunicliff[8]).

Ueber die Immunisierung mit gelösten Giftstoffen liegen nur wenige Angaben vor (Roger, van de Velde). Praktisch mußte schon aus dem Grunde hiervon abgesehen werden, als die Herstellung von einem genügend wirksamen S.-Toxin bisher auf zu große Schwierigkeiten gestoßen ist.

Agglutination.

Die ersten Angaben über die Agglutination von S. durch spezifisches Tierserum rühren von van de Velde[9] her. Später fanden Kraus & Löw[10], daß auch das Serum vom Menschen, die mit abgetöteten S. behandelt waren, agglutinierende Eigenschaften besaß. Es lag nahe, diese Beobachtungen für die Diagnose von S.-Erkrankungen und weiter namentlich für die Einteilung der S. in ähnlicher Weise zu benutzen, wie es stellenweise mit Erfolg bei anderen Bakterien geschehen war. Die ersten Versuche schienen auch keineswegs aussichtslos. Nach Salge & Hosenknopf[11] wurden die aus Scharlachfällen gezüchteten S. durch das Serum der Patienten schon in einem Verhältnis von 1:500 agglutiniert, nicht aber diejenigen anderer Provenienz. Damit übereinstimmend waren die Versuche von F. Meyer[12]. Hier agglutinierte ein durch Behandlung mit S. aus Gelenkrheumatismus hergestelltes Serum alle menschlichen S.-Stämme, und zwar in der Weise, daß am stärksten die aus Gelenkrheumatismus, Angina, Pleuritis serosa stammenden beeinflußt wurden, weniger stark die aus Scharlach. Keine Einwirkung zeigten die pyogenen Formen. Druseserum, wie es Piorkowsky & Jez dargestellt hatten, agglutinierte die Drusekokken, andere S. nur in viel stärkerer Konzentration.

Leider haben sich weiter die auf die Agglutinierbarkeit der S. gegründeten Hoffnungen nur in sehr unvollkommener Weise erfüllt, und zwar sowohl in der Richtung der Diagnose einer S.-Infektion, wo die Probe meist versagt, als in der weiteren Untersuchung der S. nach Herkunft und Virulenz.

Die agglutinierenden Wirkungen eines Serums sind sehr verschieden, je nachdem die Behandlung mit einem durch wiederholte Tierpassage aggressiv gewordenen „Passagestamm“ oder mit für das Tier nicht virulenten unveränderten S. durchgeführt wurde, und weiter ob im letzteren Falle ein oder mehrere Stämme zur Anwendung kamen. Auch die Immunisierungstechnik, die Tierart und die individuellen Eigentümlichkeiten scheinen hier nicht ohne Einfluß zu sein. Das von Aronson früher durch Behandlung von Pferden mit einem hochvirulenten Passagestamm hergestellte Serum agglutinierte diesen sowie andere Passagestämme deutlich, aber nur in ziemlich starker Konzentration (1:40, 50). Stärker wirksam waren die von Neufeld mit ebensolchen Kulturen an Kaninchen gewonnenen Sera sowohl gegen die homologen wie andere Passagestämme, was vielleicht mit auf die Vorbehandlung — intravenöse Injektion großer Mengen abgetöteter S. — zurückzuführen ist. In bezug auf die Agglutination sehr hochwertige Sera wurden dagegen von Pferden gewonnen, die mit unveränderten S., d. h. solchen, die keine Tierpassage durchgemacht hatten, behandelt waren. Die Wiener „Scharlachsera“ von Moser & Pirquet[13, 14] agglutinierten S. aus Scharlachfällen noch in Verdünnungen von 1:50000 und darüber. Diese Präparate waren es gerade, die die Hoffnung erweckten, daß mit Hilfe der Agglutina-

tion die Erkennung gewisser Gruppen von S., also zunächst die für den Scharlach in Betracht kommenden, möglich sein könnte. Die weiteren Nachprüfungen ergaben jedoch, wie schon erwähnt, ganz andere Resultate. Aronson[15] immunisierte eine Reihe von Pferden mit S., die aus den verschiedensten Krankheitsprozessen (Sepsis, Otitis, Scharlach, Druse) stammten, und prüfte das Serum auf seine agglutinierende Fähigkeit. Diese erwies sich allerdings gegenüber verschiedenen S. als sehr verschieden, jedoch nicht in dem Sinne, wie es nach den eben angegebenen Versuchen zu erwarten war. Am stärksten wurde in der Regel derjenige S. agglutiniert, der zu der Behandlung des Tieres gedient hatte. Andere Streptokokken zeigten keine oder nur eine geringe Beeinflussung, deren Stärke aber nicht, wie man erwartet hatte, von der Herkunft, also von der Art des Krankheitsprozesses abhing, sondern vielmehr von anderen in ihrem Wesen noch nicht klaren Faktoren. So konnte Aronson feststellen, daß ein „Sepsisserum" einen Scharlachstamm stärker agglutinierte als ein allerdings mit einem anderen Scharlachstamm hergestelltes Scharlachserum. Neufeld konnte weiter nachweisen, daß die Agglutinierbarkeit eines S. wesentlich von seiner Tiervirulenz beeinflußt wurde. So agglutinierte das erwähnte Wiener Scharlachserum einen aus einer Phlegmone stammenden S. im hoch tiervirulenten Zustande nicht in Verdünnung von 1:100, im abgeschwächten Zustande dagegen prompt bis 1:20000. Ebenso konnte der Aronsonsche S., der hochvirulent schon bei 1:500 der Serumverdünnung ein völlig negatives Resultat lieferte, so abgeschwächt werden, daß er schon bei 1:20000 stark, bei 1:50000 andeutungsweise Agglutination zeigte. Es hat so den Anschein, daß der für die Bildung der Agglutinine in Betracht kommende Rezeptorenapparat der S. durch die Tierpassage eine bestimmte wesentliche Aenderung erfährt, die aber mit dem Aussetzen der Passagen und dem Verlust der Tiervirulenz zugunsten des ursprünglichen Zustandes wieder verschwindet.

Zur Herstellung agglutinierend wirkender Sera kann man sich der Kaninchen bedienen. Es empfiehlt sich, zunächst größere Mengen (durch Erwärmung oder Galaktoselösung) abgetöteten Materials (Zentrifugat von 100 ccm Bouillon) intraperitoneal zu verwenden, später lebendes intraperitoneal oder intravenös.

Die Ausführung der Agglutinationsprüfung kann bei der Neigung der S. zum Zusammenballen auf Schwierigkeiten stoßen. Bisweilen vermag hier die Wahl eines geeigneten Nährbodens zu helfen, indem viele S. schon auf Ascitesbouillon (1:3,4), Serumbouillon mit oder ohne Zuckerzusatz eine gleichmäßige und ausreichend haltbare Suspension bilden. In anderen Fällen führt die Verwendung von Agarkulturen zum Ziel. Salge verrieb die Bodensätze von Bouillonkulturen mit $^1/_{50}$ Natronlauge, Fischer[16] wusch dieselben mit Kochsalzlösung, zentrifugierte und wiederholte die Prozedur, bis eine genügende Zerkleinerung der Kettenverbände erreicht war. Vielfach erweist sich auch längeres Schütteln mit böhmischen Granaten oder Glasperlen als ausreichend.

Hat man sich nach der einen oder anderen Methode eine gleichmäßige und genügend haltbare Suspension der S. beschafft, so wird zur Ausführung der Probe eine Reihe von Reagenzgläschen mit dem gleichen Volum (ein oder einige Kubikzentimeter) beschickt. Hierzu kommen, wieder im gleichen Volum, die abgestuften Serummengen. Ein

Röhrchen verbleibt als Kontrolle ohne Serum. Um ein Weiterwachsen der S. während des nun folgenden Aufenthaltes im Brütschranke zu verhindern, empfehlen sich Zusätze von Phenol (0,5 Proz.) oder Formalin (0,1 Proz.), die die Agglutination nicht beeinträchtigen und auch zur dauernden Aufbewahrung der Suspensionen verwandt werden können.

Die Agglutination vollzieht sich bei den S. sehr langsam. Die Röhrchen müssen deshalb 4—6 Stunden, am besten während einer ganzen Nacht, im Brütschranke verbleiben. Nach Ablauf dieser Zeit hat sich bei eingetretener Agglutination am Grunde des Röhrchens ein fester Klumpen oder eine Haut abgesetzt, während die darüberstehende Flüssigkeit je nach der Stärke der Reaktion völlig klar ist oder kleinere Klümpchen noch suspendiert enthält. Rührt man den Bodensatz durch Schütteln auf, so zerteilt sich zwar der Klumpen in kleinere Teile, bildet aber nicht mehr die diffuse Trübung, wie wir sie leicht durch Bewegen des Kontrollröhrchens herstellen können.

Das Immunserum.

Wie schon an anderer Stelle mitgeteilt wurde, gelingt es nicht nur, Tiere gegen sehr starke Dosen hochvirulenter S. zu immunisieren, sondern auch von ihnen ein Serum zu gewinnen, durch dessen Applikation sich bei anderen Lebewesen ein gewisser Schutz gegen die S.-Infektion erzielen läßt. Welchen besonderen Eigenschaften ein solches Immunserum seine Wirkung verdankt, ist trotz aller darauf gerichteten Untersuchungen noch nicht ganz geklärt. Die bei der Agglutination in Betracht kommenden Stoffe spielen dabei jedenfalls keine Rolle. Man kann sich leicht überzeugen, daß im Tierversuche durchaus wirksame Sera (Aronsonsches oder Höchster Serum), nur in geringem Grade auch solche Passagestämme agglutinieren, die zu ihrer Herstellung verwandt sind. Auch direkt mikrobizide Wirkungen kommen nicht in Frage. Solche wollten Denys & Lecleff[17] bei ihren Kaninchenseras beobachtet haben und brachten sie mit der Schutzwirkung in Verbindung. Auch von Tavel[18] werden sie erwähnt, aber mit dem Hinzufügen, daß das Serum frisch entnommen oder mit einem Zusatz von frischem Normalserum versehen sein müßte. Dem gegenüber ist zu bemerken, daß die Feststellung einer Keimverminderung durch das übliche Aussaatverfahren sehr unsicher ist und leicht durch Agglutination oder Auswachsen der S. in langen Ketten vorgetäuscht werden kann, weiter, daß es ohne Schwierigkeit gelingt, die S. auf Immunserum zum Wachstum zu bringen.

Das Wachstum zeigt allerdings häufig in den ersten Stunden eine gewisse Beeinflussung, Entwickelungsbehinderung und Bildung außerordentlich langer Ketten, wie wir sie bei entsprechenden Kontrollen vermissen. Schon Roger[19] hat hierauf aufmerksam gemacht und Reitsch[20] fand das Phänomen sehr ausgesprochen, wenn er Aronsonsches Serum im Verhältnis 1:50 bis zu 1:100 in Bouillon mit dem Aronsonschen S. im hängenden Tropfen beimpfte und nach mehreren (3—4) Stunden mikroskopisch untersuchte. Nach längerem Wachstum lösen sich die langen Ketten wieder auf und die S. zeigen dann das für sie typische Verhalten. Es scheint sich hier um etwas Aehnliches zu handeln wie bei der Pfaundlerschen Fadenreaktion der Typhusbacillen. Da nicht alle hochwirksamen Sera in dieser Weise die homologen S. beeinflussen, hat der Vorgang auch offenbar nichts mit der Immunität zu tun.

Bei den wirksamen Immunkörpern scheint es sich um Stoffe zu handeln, deren Erforschung zunächst von Denys & Leclef mit Erfolg

in Angriff genommen wurde. Auf Grund ihrer experimentellen Studien an den Seris immunisierter Kaninchen konnten diese Autoren zeigen, daß den Leukocyten eine wesentliche Rolle bei der S.-Immunität zufiel, aber nicht in dem Sinne, daß sie selbst verändert würden, sondern daß sie unter dem Einflusse des Serums stärkere phagocytäre Eigenschaften entfalteten. Brachten sie nämlich im Reagenzglase Leukocyten von normalen und solche von immunisierten Kaninchen, beide in normalem Kaninchenserum aufgeschwemmt, mit virulenten S. zusammen, so trat keine oder nur eine sehr geringfügige Phagocytose ein. Wurde aber der Versuch in sonst gleicher Weise mit dem Serum eines immunisierten Kaninchens angestellt, so stellten sich lebhafte Phagocytose und Abtötung der S. ein. Ganz dem entsprechende Resultat erhielt Bordet[21] bei seinen Versuchen am lebenden Tier. Während die in die Bauchhöhle des normalen Meerschweinchens eingebrachten virulenten S. eine fortschreitende Vermehrung zeigten, verschwanden sie in der Bauchhöhle des mit Immunserum behandelten Tieres in den Leukocyten. Von Neufeld[22] konnte weiter nachgewiesen werden, daß in dem Immunserum Stoffe vorhanden sind, die direkt auf die S. einwirken und sie im Sinne einer leichteren Aufnahmefähigkeit durch die Leukocyten beeinflussen (Bakteriotropine). Die von den Leukocyten aufgenommenen S. verfallen weiterhin degenerativen Prozessen, die sich bis zur völligen Auflösung verfolgen lassen.

In der Tat dürfen wir zur Zeit wohl bei den bisher dargestellten und im Tierversuche wirksamen S.-Seris diese Phagocytose begünstigenden Stoffe als die in erster Linie wirksamen spezifischen Immunkörper auffassen. Ebenso wie die Ambozeptoren des Cholera- und Typhusserums vertragen sie eine Erwärmung auf 60—65°, sind also thermostabil. Ihre Wirkung müssen wir uns durch eine Verbindung mit der S.-Zelle zustande kommend denken, wobei allerdings eine Schwierigkeit insofern bestand, als bei manchen Seris, z. B. dem Aronsonschen, eine Absorption der Stoffe durch zugefügte S. zunächst nicht gelingen wollte (Aronson[23], Besredka[24], Reitsch[25]). Bei den im Beuthener Institute von Reitsch angestellten Versuchen konnte das Aronsonsche Serum sowohl für sich wie unter Zusatz frischen Serums oder Leukocyten stundenlang mit dem Aronsonschen S. in Berührung gebracht werden, ohne daß sich eine Wirkungsabnahme des Serums zeigte. Besredka[24] vertrat deshalb auch die Ansicht, daß die Wirkung des Immunserums vom Vorhandensein von „Fixateurs", Ambozeptoren, die sich mit der Bakterienzelle verbänden, unabhängig sei. Nach einer vom Verfasser aber neuerdings von Herrn Aronson zugegangenen privaten Mitteilung ist ihm durch veränderte Versuchsanordnung jetzt die Absorption der Immunsubstanzen aus seinem S.-Serum gelungen und zugleich auch der Nachweis, daß es sich dabei um einen durchaus spezifischen, d. h. nur bei Zusatz von S. erfolgenden Vorgang handelt. Nach Versuchen von Bürgers & Meisner[31] scheint zu der Bindung von S. mit dem Immunkörper Komplement erforderlich zu sein.

Die Prüfung eines durch Behandlung mit einem tiervirulenten Passagestamm hergestellten Immunserums, wie es hier vorausgesetzt war, geschieht am Tier, Maus oder Kaninchen, doch beziehen sich die meisten Angaben nur auf die erstgenannte Tierart. Bei der zur Prüfung bestimmten Testkultur müssen, namentlich wenn kleinste

Mengen, $^1/_{1000\,000}$ ccm, zur Verwendung kommen sollen, die S. sehr gleichmäßig in ihrem Vehikel verteilt werden, was sich durch Schütteln mit Glasperlen meist ausreichend bewirken läßt. Die betreffende Serumdosis wird subkutan, und zwar 24 Stunden vor der Einführung des Virus, die intraperitoneal erfolgt, verabreicht. Für die quantitative Feststellung des Serumwertes kann dann die Serumdosis konstant gelassen und die Impfdosis variiert werden (Neufeld), oder umgekehrt festgestellt werden, welche Serummenge gegen die sicher tödliche Minimaldosis schützt. Aronson bezeichnet ein Serum als „einfach", das in einer Menge von 0,01 gegen die tödliche Minimaldosis schützt, woraus sich die weitere Wertberechnung seiner Präparate ergibt. Andere Firmen nennen „einfach" den gerade gegen die tödliche Dosis schützenden Bruchteil eines Kubikzentimeters Serum, nach welcher Rechnung das einfache Aronsonsche Serum also 100-fach sein würde. Bei Prüfung auf die eben tödliche Minimaldosis können Irrtümer namentlich bei sehr hochvirulenten Kulturen, bei denen mit kleinsten Mengen, $^1/_{100\,000}$, $^1/_{1000\,000}$ ccm Kultur, gearbeitet wird, vorkommen, auch wenn die oben angegebenen Vorsichtsmaßregeln befolgt sind. Man wird deshalb, um sicher zu gehen, auch auf starke Multipla der tödlichen Dosis prüfen müssen und nur solche Sera als wirksam erklären, die — immer hochvirulentes Virus vorausgesetzt — gegen das 100- und 1000-fache der einfachen Dosis schützen. Auch bei Anwendung aller Kautelen fallen nicht selten einzelne Tiere aus der Prüfungsreihe aus, ebenso muß mit Spättoden nach acht und mehr Tagen gerechnet werden.

Die hier angegebene Serumbewertung hat die Annahme zur Voraussetzung, daß gegenüber einer gewissen Virusmenge auch entsprechende Mengen Serum wirksam seien — kleine Virusmengen durch geringere, größere durch entsprechend verstärkte Serummengen neutralisiert würden. Nach den neuesten Untersuchungen von Neufeld & Kandiba[32] spielt jedoch die Konzentration des Serums im tierischen Organismus die Hauptrolle, in der Weise, daß unterhalb eines gewissen für das bestimmte Serum geltenden Schwellenwertes keine deutliche Schutzwirkung, auch nicht gegenüber kleinen Virusmengen zu beobachten ist. Ist dieser Schwellenwert aber erreicht, so ist die Größe der Virusmengen nicht mehr so wesentlich, aber auch die weitere Verstärkung der Serumdosis ohne entsprechenden Effekt. Wenn also etwa 0,01 ccm Serum eine Maus gegen die 10- und 100-fache tödliche Dosis zu schützen vermag, so kann 0,005 völlig unwirksam sein, auch gegen die einfach tödliche Dosis, während anderseits 0,1 ccm Serum keine erhebliche Verstärkung der Wirkung gegenüber der Schwellendosis 0,01 ccm zeigt. Das Gesetz der Multipla wäre mithin auf die Wirkung dieser Art Sera durchaus nicht anwendbar.

Außer der Virulenz spielt — hierauf haben Aronson[25] und seine Mitarbeiter neuerdings mit Recht aufmerksam gemacht — für den Ausfall des Prüfungsresultates auch die absolute Kulturmenge eine wichtige Rolle. Wenn ein gewisses Serum gegen die 1000-fach tödliche Dosis, enthalten in $^1/_{1000}$ ccm Kultur, noch sicher schützt, so kann sie sich als unzureichend erweisen, wenn dieselbe Dosis erst in 0,1 ccm Kultur erreicht ist. Es weist das darauf hin, daß zahlreiche weniger virulente S. schwerer phagocytiert werden, als wenige hochvirulente.

Hochwertige Immunsera besitzen im Tierversuche auch eine deutlich nachweisbare Heilwirkung. Entsprechend den von Aronson, Ruppel[26] und anderen angestellten Versuchen gelang es mir, sowohl mit dem Scheringschen wie dem Höchster Serum (0,25 ccm), noch 6 bis 8 Stunden nach der Infektion mit der 100-fach tödlichen Dosis

die Tiere (Mäuse) am Leben zu erhalten. Ich verfuhr dabei in der Weise, daß die Injektion des Virus intrapleural, die des Serums intraperitoneal vorgenommen wurde. Wurden noch höhere Virusdosen verwandt oder wurde bis zu 24 Stunden und länger mit der Serumapplikation gewartet, so starben die Serumtiere annähernd in derselben Zeit wie die Kontrollen. Eine Beschleunigung des Todes durch zu spät injiziertes Serum, wie sie von manchen Seiten behauptet und mit dem plötzlichen Freiwerden von Endotoxinen erklärt wurde, konnte ich in meinen Versuchen nicht bemerken.

Obwohl es somit gelungen ist, Immunsera herzustellen, die im Tierversuche gegen hochvirulentes Material eine ausgesprochene Schutz- und Heilwirkung entfalten, hat sich die Serumtherapie gegenüber spontanen S.-Infektionen bei Mensch und Tier bis jetzt nur wenig einzuführen vermocht. Es gehört nicht in den Rahmen dieser Kapitel, in eine kritische Würdigung der klinischen Berichte einzutreten — im allgemeinen verhält sich die Praxis noch skeptisch und zweifelt, daß mit den vorliegenden Präparaten eine wirksame Bekämpfung der S.-Infektionen gelingt. Dies Versagen der Immunsera, zum Teil vielleicht nur scheinbar, hat die Spezialforschung zu immer neuen Immunsierungsverfahren veranlaßt. Zunächst versuchte man durch Verwendung mehrerer tiervirulenter Passagestämme, die möglichst verschiedenen Krankheitsprozessen entstammen mußten, die bei der Serumwirkung gegenüber S. verschiedener Herkunft beobachteten Ungleichheiten auszuschalten. Heute weiß man, insbesondere durch die sorgfältigen Arbeiten von Aronson, daß die Immunisierung mit einem solchen Stamme völlig ausreichend ist und daß ein so hergestelltes Serum, falls es genügend wirksam ist, auch gegen die übrigen schützt. Ungleichheiten können hier nur durch die verschieden hohe Virulenz der Kulturen, die zur Verwendung verschieden großer Kulturmengen zwingt (siehe oben), bedingt werden. Die Herstellung solcher „polyvalenter“ Sera bedeutet also eine unnütze Komplikation.

Da aber zweifellos durch die Tierpassage eine Veränderung der „Menschenstreptokokken“ — ihres „Rezeptorenapparates“ — vor sich geht und auch Aronson angibt, daß gegenüber Passagestämmen hochimmunisierte Pferde nach Einführung größerer Mengen direkt vom Menschen gezüchteter S. noch stark reagieren, so war die Absicht wohl verständlich, unter Weglassung der Tierpassage die unveränderten S. zur Immunisierung zu benutzen. Wurden weiter unter Berücksichtigung der bei den S. vorkommenden Modifikationen solche Sera durch Verwendung von S. möglichst verschiedener Herkunft „polyvalent“ hergestellt, so mußten, rechnete man, wenigstens gegenüber zahlreichen S.-Infektionen wirksame Präparate erzielt werden können. Diesen Gesichtspunkten verdanken die Sera von Tavel (Berner Institut für Serumforschung), Moser (Wiener Institut für Serumforschung). Menzer (Chem. Fabrik von Merck-Darmstadt) ihre Entstehung. Aber gerade gegenüber diesen Seris müssen gewichtige Bedenken geltend gemacht werden. Zunächst die Unmöglichkeit einer exakten quantitativen Prüfung. Gegen die virulenten Passagestämme besitzen sie keine oder nur eine sehr geringfügige Wirkung. Die Prüfung am Krankenbette aber — Menzer[26] hält ein Serum für ausgabe-

fähig, wenn 1 ccm bei alten Rheumatikern eine leichte Reaktion bewirkt — besitzt aber doch, von allen anderen Bedenken hier abgesehen, allzuviel Fehlerquellen, um eine Grundlage für die Wertbemessung abzugeben. Sich aber darauf verlassen zu wollen, daß ein Pferd, das gewisse Mengen Virus einverleibt bekommt, auch eine gewisse Menge von Antistoffen bildet, ist ganz verkehrt, da sich die verschiedenen Tiere gerade nach der Richtung bekanntlich außerordentlich verschieden verhalten. Weiter ist zu bedenken, daß wir bisher mit lebenden Bakterien nur dann immunisieren konnten, wenn die Tierart für das Virus eine gewisse Empfänglichkeit besaß. Das ist für die übergroße Mehrzahl der direkt vom Menschen gezüchteten S. nicht der Fall.

Denkbar wäre es ja, daß sich bei der Immunisierung mit dem menschenvirulenten S. Stoffe bildeten, entsprechend den bakteriolytischen Substanzen bei Cholera und Typhus. Das ist bisher für die S. nicht erwiesen, und abgesehen davon, wissen wir, daß solche Immunkörper nicht heilend wirken und daß sie post infectionem überhaupt nicht einmal bakteriolytisch wirken.

Trotz alledem will Tavel von seinen Präparaten gute Erfolge bei verschiedenen S.-Infektionen des Menschen gesehen haben, ebenso Menzer. Der letztere legt bei der Serumbehandlung besonderen Wert auf den Eintritt von Reaktionen, die er sich durch die verstärkte Phagocytose zustandekommend denkt. Es ist nicht ersichtlich, wieso durch die Inkorporierung und Vernichtung eines Virus durch Leukocyten lokale oder allgemeine Reaktionen hervorgerufen werden sollen, auch kein Experiment spricht dafür, dagegen ist bekannt, daß solche Wirkungen durch manche Gifte, auch nicht spezifische, namentlich am Locus minoris resistentiae ausgelöst werden. Daß lokale Entzündungen, im Verlaufe deren es vielleicht auch zu einer verstärkten Phagocytose kommt, in geeigneten Fällen mal heilsame Wirkungen ausüben, braucht deshalb nicht bestritten zu werden. Nur handelt es sich dabei nicht um spezifische Serumwirkungen.

Die oben erörterten Schwierigkeiten — die scheinbar geringen salutären Wirkungen eines mit einem virulenten Passagestamm hergestellten Serums einerseits, die Unmöglichkeit der Prüfung und Immunisierung mit den unveränderten Kulturen andererseits — führten weiter zu verschiedenen Kompromissen. Man immunisierte zwar weiter mit einem Passagestamm, wodurch eine Quote für die Wirksamkeit des Serums geschaffen wurde, gleichzeitig aber auch mit unveränderten Stämmen, die die anderen Quoten liefern sollten. Man konnte, solche Sera prüfen, natürlich nur auf den Wert der ersten Quote, und außerdem waren sie „polyvalent". Ein anderes Auskunftsmittel (Höchster Serum von Meyer & Ruppel[28]) besteht darin, daß man gleichfalls mit einem Passagestamme eine Grundimmunität schafft, weiter aber mit solchen Stämmen behandelt, die ohne vorhergegangene Tierpassage tiervirulent sind. Indem man die Sera verschiedener Pferde, von denen jedes mit einem anderen menschen- und tiervirulenten S. behandelt ist, mischt, entstehen so gleichfalls „polyvalente" Sera. Auch solche Sera sind auf eine gewisse Quote prüfbar. Einen besonderen Fortschritt vermag ich mir von der Verwendung solcher direkt vom Menschen gewonnenen, zufällig tiervirulenten Kulturen nicht zu versprechen, da doch die Tatsache bestehen bleibt, daß die überwiegende Mehrzahl der vom Menschen gezüchteten S. für das Tier nicht virulent ist.

Es sei noch hier der Angaben Zangemeisters[29] gedacht, daß ein von einem Pferde gewonnenes Serum, gleichviel aus welcher Fabrikationsstätte, bei Affen und somit wahrscheinlich auch beim Menschen unwirksam sei, und umgekehrt ein von Affen gewonnenes bei der Maus. Die Erklärung suchte der Autor weiter darin, daß die vom Pferde gelieferten Ambozeptoren nicht zu den menschlichen Komplementen „paßten". Durch die Aronsonschen[30] Nachprüfungen konnten die Angaben von Zangemeister bisher nicht bestätigt werden.

Eine völlig befriedigende Lösung hat nach alledem die Serumtherapie der S.-Infektionen noch nicht ergeben.

Literaturverzeichnis.

I. S. longus (pyogenes).

1. Fehleisen, Aetiologie des Erysipels. Berlin, Fischer, **1883**.
2. Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten. Wiesbaden, Bergmann, **1884**.
3. Arch. de méd. expér., T. 7, Nr. 4.
4. Ebenda, T. 4.
5. Compt. rend. de la soc. de biol., **1893**, S. 1051.
6. Baumgartens Jahresbericht, **1895**, S. 26, Anm.
7. Sem. méd., **1892**, p. 440, u. Compt. rend. de la soc. de biol., **1892**.
8. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 7.
9. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 17, Nr. 24 u. 25.
10. Annales Pasteur, **1895** und **1902**, Nr. 3.
11. Zieglers Beiträge, Bd. 12.
12. Medical Record, Nr. 1541.
13. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 25.
14. Arch. f. Hyg., Bd. 7.
15. Septicémie puerpérale. Paris **1892**.
16. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 9.
17. Ebenda, Bd. 10.
18. Natvig, Arch. f. Gynäkol., Bd. 76, H. 3.
19. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir., Bd. 21, H. 3.
20. Centralbl. f. Gynäkol., **1910**, H. 52.
21. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 44, 97.
22. Lancet **1905**.
23. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 25.
24. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 47, 1.
25. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 56, 307.
26. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 39.
27. Ebenda, **1903**, Nr. 20.
28. Arb. a. d. path. Institute. Berlin **1906**.
29. Siehe 23.
30. Siehe 25.
31. Siehe 10.
32. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, 321.
33. Ebenda, Bd. 50, 255.
34. Ebenda, Bd. 38, 223.
35. Ann. Past., **1901**, Nr. 12.
36. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 5, 433.
37. Beitr. z. klin. Chir., Bd. 9, H. 2; Ref. Hyg. Rundsch., Bd. 3, 157.
38. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 39, 93.
39. Ebenda, Bd. 26, 66.
40. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 7.
41. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 56, 248.
42. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 6.
43. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 36.
44. Rif. med., T. 2, 255.
45. Arch. f. klin. Chir., Bd. 62, H. 2.
46. Ebenda, S. 736.

47. Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol., Bd. 25, 120.
48. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13, 427.
49. Siehe 10.
50. Atti d. R. Acad. dei Lincei, 1889.
51. La Cellule, T. 8.
52. Zeitschr. f. Gynäkol., 1908, Nr. 37.
53. Ebenda, 1909, Nr. 35.
54. Ebenda, 1910, Nr. 18.
55. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 56.
56. Centralbl. f. Gynäkol., 1910, Nr. 18.
57. Beitr. z. klin. Chir., Bd. 66, 337.
58. Denys & Leclef, La Cellule, T. 9.
59. Denys & Marchand, Du mécanisme de l'immunité conférée au lapin par l'injection du sérum antistreptococcique. Bruxelles, Hayez, 1896.
60. Giornale internat. delle scienze med., 1888.
61. Ann. Past., 1895, p. 593.
62. Laitinnen, Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., 1896, S. 358.
63. Arch. de méd. expér. et d'anat. path., 1896.
64. Wien. klin. Wochenschr., Okt. 1897.
65. Ann. Past., 1895, p. 532.
66. Revue de méd., 1892.
67. Aetiologie und Therapie der Streptokokkeninfektionen. Behrings Beitr. z. exper. Ther., 1899, H. 1.
68. Ann. Past., Bd. 16.
69. Arch. f. Gynäkol., Bd. 83, 62.
70. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 35, 308.
71. Kocher & Tavel, Vorles. über chirurg. Infektionskrankheiten. Jena, G. Fischer, 1909.
72. Achalme, L'érysipèle. Paris, Charcot-Debove.
73. Centralbl. f. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 5, 473.
74. Münch. med. Wochenschr., 1887, S. 33.
75. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12.
76. v. Langenbecks Arch., Bd. 35.
77. Tagebl. d. 59. Versamml. Deutscher Naturforscher u. Aerzte zu Berlin, 1886, S. 433.
78. Bruns Beitr., Bd. 9, 496.
79. Beitr. z. klin. Chir., Bd. 26, H. 2.
80. Ref. Hyg. Rundsch., 1904, S. 937.
81. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23.
82. Berl. Gesellsch. f. Geburtsh., Bd. 16, 178.
83. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 19.
85. de la Capelle, Arbeiten a. d. pathol. Institut der Universität zu Helsingfors, Bd. 2, 583, Berlin 1908; zit. nach Pankow, Centralbl. f. Gynäkol., 1910, S. 273.
86. Ref. Baumgartens Jahresbericht, 1898, S. 34.
87. Bull. de la soc. anat., 1897, p. 827.
88. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8.
89. Deutsche Medizinalzeitung, 1895, S. 569.
90. Ref. Baumgartens Jahresbericht, 1899, S. 38.
91. Sem. méd., 1897, p. 105.
92. Ebenda, 1894, p. 78.
93. Ebenda, 1894, p. 53.
94. Ebenda, 1894, p. 62.
95. Sammlung klin. Vorträge, Nr. 292.
96. Berl. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 22.
97. Zit. nach Miller, Mikroorg. d. Mundhöhle. Leipzig 1892.
98. Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1886, Nr. 8.
99. Revue d'hygiène, T. 11.
100. Sem. méd., 1894.
101. Zieglers Beiträge, Bd. 21.
102. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 24.
103. Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 35, 1893.
104. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31.
105. Zieglers Beiträge, Bd. 6.
106. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 40.
107. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33.

108. Siehe 41.
109. Arch. de méd. expér. et d'anat., T. 6, 161.
110. Ann. Past., **1895**, p. 874.
111. Arch. génér. de méd., **1897**, p. 385.
112. Arb. a. d. pathol. Institut zu Tübingen, Bd. 2, H. 2.
113. La France méd., **1899**, p. 593.
114. Ref. Baumgartens Jahresbericht, **1899**, S. 41.
115. Zit. nach Kocher & Tavel, 71.
116. Ebenda.
117. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, 645.
118. Münch. med. Wochenschr., **1896**, S. 1005.
119. Berl. klin. Wochenschr., **1900**, S. 588.
120. Münch. med. Wochenschr., **1903**, p. 38.
121. Ref. Hyg. Rundsch., **1906**, S. 646 u. 1028.
122. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, 617, u. Bd. 44, 676.
123. Ebenda, Bd. 50, 422.
124. Tunicliff, Ref. Hyg. Rundsch., **1908**, S. 701.
125. Prager med. Wochenschr., **1888**, Nr. 20/21.
126. Ref. Baumgartens Jahresbericht, **1888**, S. 24.
127. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, 65.
128. Ebenda, Bd. 46, 169.
129. Les conjonctivites pseudomembraneuses. Paris et Bruxelles **1897**.
130. Verhandl. d. Deutschen Naturf.-Versammlung zu Frankfurt, **1896**.
131. Münch. med. Wochenschr., **1898**, S. 439, u. v. Gräfe, Arch. f. Ophthalm., Bd. 40.
132. Ophthalm. Klinik, Bd. 17.
133. Hyg. Rundsch., **1903**, S. 545.
134. Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 617.
135. Ref. Baumgartens Jahresbericht, **1890**, S. 35.
136. Sem. méd., **1894**, p. 370.
137. Korresp.-Blatt f. Schweizer Aerzte, Bd. 22.
138. Aetiologie und Klinik d. akuten Gelenkrheumatismus. Wiesbaden, Braumüller, **1898**.
139. Centralbl. f. d. ges. Med., **1899**, Nr. 19.
140. Ref. Baumgartens Jahresbericht, **1899**, S. 34.
141. Berl. klin. Wochenschr., **1899**, S. 638.
142. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 46, H. 1 u. 2.
143. Bakteriologie des akuten Gelenkrheumatismus.
144. Ref. Hyg. Rundsch., **1907**, S. 363.
145. Sem. méd., **1893**, p. 293.
146. Arch. de méd. expér., **1897**, p. 835.
147. Compt. rend. de la soc. de biol., **1893**, p. 211.
148. Klin. Jahrb., **1910**.
149. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, 70.
150. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 47, 14.
151. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 45, 138.
152. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16.
153. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 12, p. 632.
154. Sem. méd., **1890**, p. 47.
155. Zit. nach Metschnikoff, Ann. Past., **1894**, p. 258.
156. Ref. Baumgartens Jahresbericht, **1895**, S. 52.
157. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1169.
158. Tavel, de Cérenville, Equet & Krumbein, Ann. Suisses des sciences méd., II. Sér., H. 11.
159. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 49.
160. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 22, Nr. 14 u. 15.
161. Ebenda.
162. Ebenda, Bd. 24, 401.
163. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 65, Erg.-Heft.
164. Les streptococcus intestinales. La presse méd., **1903**, Nr. 77 u. 79.
165. Marfan & Marot, Revue des maladies de l'enfance, **1893**.
166. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 15, **1894**.
167. Ref. Hyg. Rundsch., **1908**, S. 700.
168. Virchows Arch., Bd. 136.
169. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 31, 178.
170. Centralbl. f. allgem. Pathol., Bd. 6, 313.

171. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, 513.
172. Arch. f. Gynäk., Bd. 48, 201.
173. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 25, H. 2.
174. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., **1900**, S. 1027.
175. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 14, 443.
176. Ebenda, Bd. 20.
177. Centralbl. f. Gynäk., **1894**, S. 797.
178. Arch. f. öffentl. Gesundheitspflege in Elsaß-Lothringen, Bd. 15.
179. Bakteriologie des weiblichen Genitalkanals, Leipzig 1897.
180. Krönig, Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 13; Menge, Ebenda, Nr. 46—48.
181. Med. Klinik, **1909**, Nr. 30.
182. Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber. Leipzig, Besold, **1892**.
183. Siehe 180.
184. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1128.
185. Arch. f. Gynäk., Bd. 89, 118; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, 165.
186. Centralbl. f. Gynäk., **1909**, Nr. 5, S. 161.
187. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd. 21, **1910**.
188. Schottmüller, Vortrag, gehalten in der Sitzung der geburtshilflichen Gesellschaft und des biologischen Vereins in Hamburg, Juni **1910**.
189. Münch. med. Wochenschr., **1911**, H. 11.
190. Centralbl. f. Gynäk., **1910**, H. 52.
191. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 68.
192. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3 und Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., 1888, S. 172.
193. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., **1887**, S. 27.
194. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, 331.
195. Bull. de soc. centr. de méd. vétér., T. 49 et T. 52, 722.
196. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, 171.
197. Ebenda, Bd. 44, 199.
198. Annales Pasteur, **1887**, Nr. 3.
199. Baumgartens Jahresbericht, **Ref.**, **1888**, S. 33.
200. Journ. f. Landwirtschaft, Bd. 42, H. 6.
201. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 28, 417.
202. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 11, 97.
203. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., Bd. 23, 58.
204. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 7, 113.
205. Annales Pasteurs, **1911**, p. 754.
206. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42.
207. Ebenda, Orig., Bd. 62.

II. S. mucosus.

1. Arch. f. wissenschaftl. Tierheilk., **1887**, S. 27 und **1888**, S. 456. — Flügge, Mikroorganismen, Bd. 2, 161.
2. Arch. f. wissenschaftl. Tierheilk., **1887**, S. 283.
3. Beitr. zur pathol. Anatomie, Bd. 6, 357.
4. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 22, 273.
5. Ebenda Bd. 8, 377.
6. Baumgartens Jahresbericht, Ref., **1900**, p. 21.
7. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 8, 547.
8. Journ. med. Research, **1901**, p. 161.
9. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 29, 635.
10. The Journal of the Boston soc. of med. sc., Vol. 5.
11. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32, 263.
12. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 20 u. 21.
13. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, 219.
14. Ebenda, Bd. 43, 287.
15. Ebenda, Bd. 54, 394.
16. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Jahrg. 44, S. 1906.
17. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 1271.
18. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 30 und 34.
19. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52, 528.
20. Klin. Jahrb., Bd. 15, 393.
21. Passows Beiträge, Bd. 3, S. 64.

22. Hiss, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 31, 302.
23. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 34, 454.
24. Virchows Arch., Bd. 187, H. 2.
25. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 29.
26. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, 318.

III. Immunität gegen Streptokokken (S. longus).

1. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 11.
2. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, S. 917.
3. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 161.
4. Riforma med., Vol. 12, 226.
5. Annales Pasteur, T. 9, Nr. 7.
6. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42 u. 46.
7. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Kranhk. u. Hyg. d. Haustiere, Bd. 8, H. 4/5.
8. Journ. of infect. diseases, **1908**. Ref. Hyg. Rundschau, **1909**, S. 1052.
9. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. Ref. Hyg. Rundschau, **1898**, S. 1188.
10. IX. internat. Kongreß f. Hyg., Madrid **1898**.
11. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 1729.
12. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, S. 751.
13. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 41.
14. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34.
15. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 25.
16. Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, 449.
17. Cellule, T. 9, weiter: Le sérum antistreptococcique. Louvain. van Linthout, 1896; Denys et Marchand, Du mécanisme de l'immunité conférée au lapin par l'ingestion du cheval. Bruxelles, Hayez, 1896. Denys, Communication au congrès de Moscou 1897. Derselbe, Compt. rend. des traveaux exécutés sur le streptocoque pyogène. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 685.
18. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 50.
19. Revue de médecine, **1891**.
20. Inaug.-Dissert. Leipzig, **1905**.
21. Annales Pasteur, **1897**, S. 177.
22. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 40.
23. Berl. klin. Wochenschr., Nr. 42 u. 43.
24. Annales Pasteur, T. 18, 363.
25. Marxer, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 34.
26. Med. Klinik, Bd. 27 u. 28, **1905**.
27. Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 1057.
28. Med. Klinik, **1907**, S. 1192.
29. Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 837.
30. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 15.
31. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11.
32. Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 40, H. 1.

VII.

Pneumokokken.

Von

F. Neufeld und **L. Händel.**

Mit 1 Tafel.

I. Geschichtliches.

Wenn man von einer nicht sicher verwertbaren Mitteilung von Klebs aus dem Jahre 1873 über Mikroorganismenbefunde im Bronchialinhalt von Pneumonikern absieht, so sind als erste mikroskopische Befunde wohl die von Eberth zu nennen, der ellipsoide Kokken, meist zu zweien angeordnet, im Infiltrat der Lungen, in der entzündeten Pleura und pia mater eines Falles von Pneumonie beschrieb.

1881 veröffentlichte R. Koch die ersten Mikrophotogramme des Krankheitserregers; dieselben zeigen in Schnittpräparaten aus Lunge und Nieren eines an Pneumonie Verstorbenen reichliche Mikrokokken in kettenförmiger Anordnung.

Im selben Jahre beschrieb Pasteur als „Microbe septicémique du salive" den Erreger einer septikämischen Krankheit, die er durch Verimpfung des Speichels eines wutkranken Kindes auf Kaninchen erzeugte, und kurz darauf teilte Sternberg mit, daß er den gleichen kaninchenvirulenten Mikroorganismus regelmäßig auch im Speichel gesunder Personen nachweisen konnte; dieses Bakterium ist später als mit den Pneumokokken identisch erkannt worden.

Die ersten systematischen Untersuchungen über die Aetiologie der Pneumonie verdanken wir C. Friedländer, der zunächst (1882) über 8 Fälle Mitteilung machte, bei denen er stets im Alveolarexsudat und in den Lymphbahnen der ergriffenen Lungenpartien mikroskopisch Mikrokokken fand; bald darauf konnten Günther und Leyden dieselben in dem bei Pneumonikern durch Punktion intra vitram entnommenen Lungensaft nachweisen, wobei Günther auf die Kapseln der Diplokokken aufmerksam machte.

In den folgenden Jahren erweiterte Friedländer seine Untersuchungen und studierte an 50 weiteren Pneumoniefällen unter Heranziehung der Gramfärbung das Vorkommen der Pneumokokken im Sputum, in Lunge und Pleura, ihre Morphologie, Färbbarkeit und Kapselbildung. Bei seinen Züchtungsversuchen, die fast ausschließlich auf Gelatine bei Zimmertemperatur — also unter Bedingungen, bei denen die Pneumokokken kaum gedeihen — vorgenommen wurden,

erhielt er jedoch Kulturen des später nach ihm benannten, im Gelatinestich „nagelförmig" wachsenden Kapselbacillus (Bacillus Friedländer); er identifizierte denselben trotz der erheblichen morphologischen Unterschiede irrtümlich mit den mikroskopisch geschenen Kokken. Die Kulturen waren für Mäuse hochvirulent, für Kaninchen aber gar nicht pathogen.

Talamon (1883) bestätigte das Vorkommen von „lanzettförmigen" Mikrokokken bei Pneumonie und züchtete dieselben in einigen Fällen in Bouillon; die Kulturen waren für Kaninchen virulent. Da die Züchtungen nur in flüssigen Nährböden vorgenommen wurden und die Beschreibung der Kulturen nicht sehr eingehend ist, so ist es wohl nicht als ganz sicher, ob Talamon in der Tat Reinkulturen des Pneumococcus gewonnen hat; man schreibt daher dieses Verdienst meist A. Fränkel zu, der auf dem Kongreß für innere Medizin 1884 zuerst mitteilte, daß ihm die Züchtung der länglichen Diplokokken bei Körpertemperatur auf erstarrtem Serum aus mehreren Fällen von Pneumonie gelungen sei. A. Fränkel erweiterte in den folgenden Jahren seine Befunde; er fand die Kokken regelmäßig bei zahlreichen Fällen von Pneumonie, stellte ihre hohe Virulenz für Mäuse und Kaninchen, sowie den schnellen Verlust der Virulenz bei Weiterzüchtungen fest und trennte sie auf Grund der verschiedenen Gestalt, der Wachstumstemperatur, des Verhaltens bei der Gramfärbung, der Pathogenität für Kaninchen endgültig von dem Friedländerschen Kapselbacillus ab.

Fränkel fand ferner, daß der Erreger der Kaninchenseptikämie, die er ebenso wie bereits Sternberg durch Verimpfung von Speichel gesunder Personen erzeugen konnte, offenbar mit dem Pneumococcus identisch ist; beide Autoren zogen daraus die wichtige Folgerung, daß die Pneumonie durch Einwanderung der in der normalen Mundhöhle vorhandenen Keime in die Lungen zustande käme, wobei wohl Erkältungsursachen oder anderweitige Herabsetzung der Widerstandskraft mitwirken. Friedländer hatte dagegen aus seinen Bakterienbefunden die Richtigkeit der von Jürgensen und anderen Klinikern vertretenen Anschauung gefolgert, daß die Pneumonie durch Ansteckung entstehe. (Vgl. hierüber unten.)

Unabhängig von A. Fränkel und bald nach dessen ausführlicher Publikation erschien die eingehende, auf ein Material von 129 Pneumoniefällen gestützte Arbeit von Weichselbaum. Danach erscheint der Pneumococcus, den der Autor nicht nur aus Sputum, Lungen und Pleura, sondern auch aus Blut, Milz, Peritoneum und Meningen in Reinkultur auf Agar züchtete, zwar als der weitaus häufigste, aber (im Gegensatz zu der in der letzten Arbeit A. Fränkels vertretenen Anschauung) nicht als der ausschließliche Erreger der Pneumonie; vielmehr fand Weichselbaum in einer gewissen Zahl von Fällen, zum Teil allerdings neben den Pneumokokken, zum Teil jedoch auch als einzige Mikroorganismen Streptokokken und die Friedländerschen Bacillen.

Durch weitere Untersuchungen von Weichselbaum u. a. wurde andererseits festgestellt, daß der Pneumococcus oder Diplococcus pneumoniae, wie ihn W. nannte, nicht nur bei der genuinen, lobären Pneumonie, sondern auch bei sekundären Pneumonien, Bronchopneumonien, Bronchitiden, Meningitiden, Otitiden und anderen entzündlichen Affektionen als Erreger eine wichtige Rolle spielt.

Bezüglich der Immunität gegen Pneumokokken machte bereits A. Fränkel die wichtige Feststellung, daß Tiere (Kaninchen), die eine mäßig schwere Infektion überstanden haben, gegen eine nachfolgende sonst tödliche Infektion immun sind. Bedeutungsvoll sind die Untersuchungen von G. & F. Klemperer über die Immunisierung gegen Pneumokokken. Den Autoren gelang nicht nur die aktive Immunisierung auf verschiedenen Wegen, sondern auch die Gewinnung eines spezifischen Immunserums von Kaninchen, dessen Schutz- und Heilwirkung unter dem frischen Eindruck der Behring-schen Entdeckung als eine antitoxische angesehen wurde.

Nahezu gleichzeitig mit G. & F. Klemperer gewann Emmerich unter Verwendung hochvirulenter Pneumokokken ebenfalls von Kaninchen ein Serum von zweifellos spezifischer Schutzwirkung; er führte die Wirkung jedoch auf Bakterizidie zurück. Weiterhin haben Foà, Issaeff, Mennes u. a. die Immunisierung gegen Pneumokokken und die spezifischen Eigenschaften des Immunserums studiert. Mennes wies dabei im Anschluß an die Untersuchungen Denys' über das Streptokokkenserum zuerst spezifisch phagocytosebefördernde Stoffe (Bakteriotropine) im Pneumokokkenserum nach, die heute wohl von der Mehrzahl der Forscher als die ausschlaggebenden Immunstoffe des Serums angesehen werden.

G. & F. Klemperer haben auch bereits einige praktische Versuche mit Pneumokokkenheilserum (Kaninchenserum) am Menschen gemacht. Allerdings haben diese, ebenso wie zahlreiche später von Pane, Washbourn und vielen anderen gemachte Versuche, bei denen meist Immunsera von Pferden, in einigen Fällen auch menschliche Rekonvaleszentensera zur Verwendung kamen, keinen eindeutigen Erfolg gehabt, obwohl von zahlreichen Beobachtern günstige Beobachtungen mitgeteilt wurden. In Deutschland wurde die Frage insbesondere von Römer eingehend weiter verfolgt, der vor allem eine Serumtherapie der Pneumokokkenkeratitis, später auch der Pneumonie versuchte. Auch hier haben sich wohl, trotz mancher günstigen Berichte, die von dem Autor darauf gesetzten Hoffnungen anfangs nicht erfüllt, und es erscheint unter Berücksichtigung der bei Tierversuchen gefundenen quantitativen Verhältnisse der Serumwirkung wenig wahrscheinlich, daß die zunächst angewandten kleinen Dosen eines derartigen Serums, namentlich bei subkutaner Einspritzung, überhaupt einen nennenswerten spezifischen Einfluß ausüben.

Wenn wir dennoch glauben, daß weitere Versuche einer Serumbehandlung der Pneumonie nicht aussichtslos erscheinen, so geschieht das, weil sich intravenöse Injektionen großer Serumdosen (50—100 ccm) von Pneumokokkenserum (ebenso wie bei anderen Immunsera) als unschädlich erwiesen haben und weil exakte Tierversuche gezeigt haben, daß unter Benutzung wirklich hochwertigen, quantitativ an Mäusen titrierten Serums das Pneumokokkenserum in entsprechenden (d. h. auf das Körpergewicht der Tiere berechneten) Mengen nicht nur bei der Pneumokokkenseptikämie der Mäuse und Kaninchen, sondern auch bei der experimentell erzeugten Pneumonie der Meerschweinchen sowohl schützend wie heilend wirkt. Natürlich kann aber nur die klinische Erfahrung eine Entscheidung über die Möglichkeit einer serotherapeutischen Beeinflussung der Pneumonie bringen; auch im günstigsten

Falle dürfen wir aber zunächst nur erwarten, einen Teil der Pneumoniefälle zu beeinflussen, da keines der bisher bekannten Sera auf alle Pneumokokkenstämme wirkt.

Neuerdings ist Morgenroth und seinen Mitarbeitern die chemotherapeutische Beeinflussung sonst sicher tödlicher Pneumokokkeninfektionen gelungen. Die Autoren konnten durch ein Chininderivat, Aethylhydrocuprein, einen hohen Prozentsatz der mit hochvirulenten Pneumokokken infizierten Mäuse heilen und Versuche von Engwer haben gezeigt, daß das Mittel den gleichen günstigen Einfluß auf die Pneumonie der Meerschweinchen hat. Inwieweit dasselbe am Menschen verwendbar und wirksam ist, ist noch nicht genügend erprobt werden.

II. Morphologie und Biologie des Pneumococcus.

1. Gestalt, Kapselbildung.

Der Pneumococcus (Diplococcus lanceolatus, Diplococcus pneumoniae, früher auch als Streptococcus lanceolatus, Bacterium pneum. usw. bezeichnet) ist ein kleiner Coccus von lanzettförmiger, mitunter aber auch ovaler oder runder Form. In der Regel sind in der Kultur auf künstlichen Nährböden wie auch im Tierkörper bei typischer Lagerung jeweils zwei Einzelkokken als Doppelcoccus in der Weise angeordnet, daß sie meist die mehr zugespitzten Enden voneinander abwenden, zum Teil sie aber auch einander zukehren (s. Fig. 1 der Tafel).

Bezüglich der Größe und der Form können die einzelnen Kokken verschiedener Kulturen nicht unbeträchtliche Unterschiede zeigen, aber auch bei den Individuen desselben Stammes lassen sich mitunter in dieser Hinsicht mancherlei Abweichungen beobachten (Kruse & Pansini u. a.). Nicht selten sieht man mehr längliche Formen, und zuweilen geradezu stäbchenförmige Gebilde, anscheinend miteinander verschmolzene Doppelkokken (Friedländer u. a.), andererseits aber auch einzelne Kokken, die mehr oder weniger ausgesprochen rund sind (Weichselbaum u. a.). Wir selbst haben uns, ebenso wie andere Autoren (Truche & Gosset), oft davon überzeugt, daß hochvirulente Pneumokokken im Organismus verschiedener Tiere (Maus, Meerschweinchen, Kaninchen) und auf verschiedenen Nährböden recht starke Abweichungen in Größe und Form zeigen können, so daß sie bisweilen schwer überhaupt als Kokken zu erkennen sind.

In älteren Kulturen bilden die Pneumokokken, namentlich auf Nährboden, die ihnen wenig günstige Lebensbedingungen bieten, oft eigenartige Wachstumsformen. Im mikroskopischen Präparat sieht man nach Kruse & Pansini in solchen Fällen kürzere oder längere Stäbchen, daneben Semmelformen, ferner hefeartige Gebilde, die statt in Kettenanordnung auch zoogloeaartig zusammen liegen können. Es handelt sich hier um Degenerationsformen. Bei längerer Fortzüchtung auf Nährböden nähern sich die Pneumokokken nach den Beobachtungen, die Kruse & Pansini u. a. an zahlreichen Kulturen machten und die wir bestätigen können, unter gleichzeitigem allmählichen Virulenzverlust in Form und Wachstum (Kugelform, längere Ketten,

Wachstum in Bouillon und Gelatine) dem Streptococcus pyogenes; gelingt es durch Tierpassagen die Virulenz wiederherzustellen, so wachsen die Kokken wieder in typischen Formen.

Die Pneumokokken besitzen keine Geißeln und sind unbeweglich. Dauerformen, an deren Bildung Emmerich glaubte, kommen nicht vor. Die Vermehrung erfolgt durch Querteilung. Die von Stolz gemachte Angabe, daß auch eine Längsteilung stattfindet, sowie daß von dem letzten Coccus einer Kette auch eine Abspaltung in zwei Ketten und selbst echte Verzweigungen vorkommen können, hat späterhin keine Bestätigung erfahren.

Die Pneumokokken lassen sich mit allen Anilinfarben gut färben und werden, wie schon Friedländer fand, nach Gram nicht entfärbt. Auch zur Färbung in Schnitten ist die Gramsche, weit besser aber die Weigertsche Methode (Orthenberger) geeignet.

Der Pneumococcus besitzt eine Kapsel, und zwar werden die paarweise gelagerten Kokken jeweils nur von einer gemeinsamen Kapsel umschlossen. Bei Kettenwachstum können selbst mehrere Glieder der Kette nur eine Kapsel aufweisen. Die Ausbildung der Kapsel ist von den Lebensbedingungen abhängig, unter denen sich die Pneumokokken befinden. Besonders ausgesprochen ist die Kapselbildung bei virulenten Pneumokokken im Tierkörper. Aber auch bei Kulturen auf künstlichen Nährboden ist die Kapselbildung oft deutlich nachweisbar. Gut ausgeprägte Kapselbildung findet sich nach Guarnieri, Ortmann u. a. bei Züchtung im Blutserum, nach Kruse & Pansini auch in Milch, nach A. Schmidt, Grawitz & Steffen bei Züchtung auf sterilisiertem pneumonischen Sputum, ferner in flüssigem defibrinierten Blut (Gilbert & Fournier) und auf dem Guarnierischen Gelatineagar. Weichselbaum hat ein derartiges Verhalten aber nur ausnahmsweise und meist nur bei den ersten Generationen, namentlich auf dem von ihm empfohlenen Serumagar beobachtet. Nach Kruse & Pansini verhalten sich verschiedene Stämme auch hierin sehr ungleich, einzelne zeigen selbst bei längerer Fortzüchtung auch in der Agar- und Bouillonkultur Kapseln, bei anderen läßt sich auch in den ersten Generationen die Kapsel nur als ungefärbter Hof darstellen (letzteres wird von anderen Autoren, wie Weichselbaum, nicht als beweisend für das Vorhandensein einer Kapsel angesehen). In älteren Kulturen und bei den saprophytisch auf tierischen Schleimhäuten vegetierenden Pneumokokken ist die Kapsel in der Regel nur wenig ausgebildet. Meist kann man sie aber auch hier noch mittels des Tuscheverfahrens nachweisen (vgl. Fig. 2 der Tafel). Da die Kapsel am deutlichsten bei lebenskräftigen, sich unter guten Entwickelungsbedingungen befindenden Kulturen ausgebildet ist, so kann sie nicht wohl, wie Pane annimmt, als Degenerationserscheinung angesehen werden. Manche Tatsachen, wie die unten beschriebene Wirkung der gallensauren Salze, sprechen allerdings dafür, daß die Kapselbildung beim Pneumococcus (ob die Kapseln bei anderen Bakterien biologisch gleichwertig sind, ist wohl zweifelhaft) mit Auflösungs- und Quellungsvorgängen der Bakterienhülle in engem Zusammenhang steht.

Die Kapsel färbt sich gegenüber dem Coccus nur schwach. Bei der Gramfärbung wird sie entfärbt. Friedländer, der die Kapselbildung zuerst an Ausstrichpräparaten menschlicher Lungen genauer untersuchte, fand an den meisten Kokken die Kapsel gut ausgeprägt;

er stellte sie mittels Anilinwasser-Gentianaviolett und nachfolgender Differenzierung mit Alkohol dar, auch mit Eosin ließ sich die Kapsel färben. Vielfach sah Friedländer dabei leere Kapseln. In Präparaten aus Sputum sah er die Kapseln höchstens als schmale Hüllen angedrückt. Nach Behandlung mit destilliertem Wasser oder dünnen Alkalien (Friedländer) oder mit 2-proz. Kochsalzlösung (Guarnieri) sind die Kapseln nicht mehr sichtbar. Säuren (Friedländer) und konzentrierte Kochsalzlösung (Guarnieri) schädigen sie dagegen nicht; sie färben sich, wie der letztgenannte Autor fand, mit erwärmter Millonscher Flüssigkeit blaßrosa. Nach Friedländer u. a. besteht die Kapsel aus mucinähnlicher, nach Guarnieri aus albuminoider (fibrinoplastischer?) Substanz.

Zur Färbung werden meist die gebräuchlichsten Anilinfarben (Methylenblau, Fuchsin, Gentianaviolett) mit oder ohne nachfolgende Differenzierung (verdünnte Essigsäure, Alkohol) benutzt. Die Kapsel erscheint dann entweder in blasser Färbung oder als ungefärbter Hof, bisweilen tritt sie aber überhaupt nicht hervor. Neben unbekannten Ursachen ist dabei sowohl das ausgestrichene Material (Blut, Exsudat, Oedemflüssigkeit, Organsaft) als die Art des Ausstrichs, der Trocknung und Fixierung von Einfluß; daher ist die Färbung an verschiedenen Stellen eines Präparates oft verschieden. Zur Doppelfärbung sind eine Reihe besonderer Verfahren angegeben worden, so von Thost Behandlung mit Ziehlscher Lösung, sehr verdünnter Essigsäure, schließlich Methylenblau, von Wolf Färbung mit Fuchsinanilinwasser und Nachfärbung mit Methylenblau. Radziewski färbte mit stark verdünntem Fuchsin (Ziehlsche Lösung 1:30) in der Kälte 1 Stunde lang; die Präparate wurden nicht fixiert. Gute Resultate ergibt oft die Fixierung mit Osmiumdämpfen (oder Methylalkohol) und Färbung mit Löfflers Blau (Hamm, Heim), sowie Fixierung in 5—10-proz. Tanninlösung, dann Färbung nach Gram, Gegenfärbung mit alkoh. Eosinlösung (Rosenow). Das Verfahren von Boni (Eiweiß-Glyzerin-Formalin-Fixierung) gibt leicht Kunstprodukte.

2. Kulturelles Verhalten.

Der Pneumococcus kann zwar auf den gewöhnlich gebrauchten, einfachen Nährböden zum Wachstum kommen, er ist aber schon gegenüber den geringsten Schwankungen in der Zusammensetzung dieser Nährsubstrate äußerst empfindlich, so daß seine Züchtung auf ihnen selbst bei anscheinend einwandfreier Herstellung des Nährbodens durchaus nicht regelmäßig gelingt.

Auf der Agaroberfläche bildet der Pneumococcus sehr kleine, nicht zusammenfließende, runde wasserhelle („tautropfenartige") Kolonien, die große Aehnlichkeit mit denen der Streptokokken haben, in der Regel aber durchscheinender sind, oft auch flacher und mehr scheibenförmig mit leichter Einziehung in der Mitte. Bei mikroskopischer Betrachtung sieht man in der Mitte der meisten Kolonien ein etwas dunkleres Zentrum, das von einem nach der Peripherie zu immer heller werdenden Hof umgeben ist, ferner eine leichte Körnung des Zentrums, die jedoch auch fehlen kann. Der Rand der Kolonie ist regelmäßig, bisweilen gebuchtet, und zeigt keine Schlingenbildung. Die tiefliegenden Kolonien sind sehr klein und makroskopisch

oft kaum sichtbar. Mit schwacher Vergrößerung betrachtet, treten sie teils als gelbbraune, teils als hellere ovale, oder linsen- und wetzsteinartige Kolonieformen von ziemlich charakteristischem Aussehen hervor; stehen die Kolonien dagegen sehr dicht, so sind sie wenig charakteristisch. Auf der Schrägagarkultur und auf erstarrtem Serum bilden die Pneumokokken einen sehr zarten, kaum sichtbaren hellen und durchscheinenden Belag, der aus einzelnen kleinen tautröpfchenartigen Kolonien besteht. In der Agarstichkultur erfolgt das Wachstum längs des Impfstiches, auch anaërob in hoher Schicht.

Auf Gelatine wächst der Pneumococcus, wie schon die ersten Beobachter (Fränkel) feststellten, bei Zimmertemperatur (20°) nicht, dagegen meist, wenn auch spärlich, bei 24—25°. Dies dürfte für frisch isolierte und virulente Stämme in der Regel zutreffen; alte avirulent gewordene Pneumokokken wachsen aber oft auch bei 18—22° auf Gelatine in zarten, weißlichen Kolonien ohne Verflüssigung. (Näheres über Temperaturverhältnisse siehe unten.) Erwähnt sei, daß Kindborg einen eigenartigen Pneumokokkenstamm beschrieben hat, der Gelatine verflüssigte und bei Eisschranktemperatur wuchs.

Die Bouillon wird von dem Pneumococcus nach 24-stündigem Wachstum gleichmäßig leicht getrübt, während sich gleichzeitig ein geringer flockiger Belag am Boden der Bouillonröhrchen absetzt. Wie Kruse & Pansini, Bürgers u. a. beobachteten, findet in den folgenden Tagen durch teilweise Autolyse eine deutliche Aufhellung der Bouillon statt. Die gleichmäßige, durch das Wachstum der Pneumokokken bedingte Trübung der Bouillon, wie sie sonst im allgemeinen nur bei beweglichen Bakterien beobachtet wird, spricht dafür, daß das spezifische Gewicht der Pneumokokken dem der Bouillon äußerst nahe steht. Infolgedessen gelingt eine Ausschleuderung der Pneumokokken aus Bouillonkulturen nur mittels Zentrifugen mit sehr großer Umdrehungszahl. In den mikroskopischen Präparaten aus Bouillon findet sich der Pneumococcus meist als Diplococcus gelagert, doch kommen auch kurze, starre Ketten vor. Bei älteren avirulenten (in Ausnahmefällen nach Kruse & Pansini, Kindborg u. a. auch bei frischen und virulenten) Pneumokokkenstämmen kann dagegen die Bouillon klar bleiben; die Kokken bilden dann, in längeren Ketten liegend, einen massigen Bodensatz. Auch wir haben gelegentlich ähnliche Beobachtungen gemacht. Die Unterscheidung solcher avirulenter Kulturen von Streptokokken ist wohl nicht immer möglich.

In Bouillon oder Agar mit Blutzusatz bewirkt der Pneumococcus keine Hämolyse. Auf der Blutagarplatte verursacht er eine grünschwarze Verfärbung des Blutfarbstoffes. Auch in flüssigem Serum kommt es zu einer Trübung von wechselnder Intensität und zur Bildung eines ebenfalls verschieden starken Bodensatzes. Im allgemeinen wächst der Pneumococcus im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien auch in konzentriertem Serum ziemlich gut; über Unterschiede bezüglich des Serums der einzelnen Tierarten siehe unten.

Auf der Kartoffel sollen die Pneumokokken nach Ortmann einen dünnen, kaum sichtbaren und sich von der Farbe der Kartoffel nicht abhebenden Ueberzug bilden, so daß häufig erst durch mikroskopische Untersuchung das Wachstum auf diesem Nährsubstrate nachweisbar ist; die meisten andern Autoren sahen aber auf Kartoffeln überhaupt kein Wachstum.

Auch in Milch kommen die Pneumokokken zur Entwickelung und bringen sie unter Säurebildung zur Gerinnung (A. Fränkel u. a.), doch tritt die letzte Erscheinung nicht regelmäßig ein (Kruse & Pansini); auch in Lackmusmolke sahen die genannten Autoren schwaches Wachstum und Säurebildung; ebenso wird in alkalischer Bouillon und besonders in Zuckerbouillon Säure gebildet (Nissen, Kruse & Pansini u. a.), anscheinend vorwiegend Milchsäure, nach Würtz & Mosny Ameisensäure.

Um eine bessere und reichlichere Entwickelung zu erzielen, sind verschiedene Modifikationen der gewöhnlichen Nährböden sowie eine Reihe besonderer Spezialnährböden für Pneumokokken empfohlen worden. So wird durch Zusatz von 4—6 Proz. Glyzerin oder von $1^1/_2$—3 Proz. Traubenzucker das Wachstum der Pneumokokken begünstigt; doch möchten wir die Verwendung dieser Stoffe, obwohl dieselben in manchen Fällen durchaus zweckmäßig sind, da, wo es auf Erhaltung der Virulenz ankommt, nicht empfehlen. Arustamow hält einen Agar mit Zusatz von 3—20 Proz. Natronalbuminat für besonders zweckmäßig. Würtz & Mosny empfehlen bei Bouillon Zufügen von kohlensaurem Kalk, um die durch das Wachstum der Pneumokokken bedingte Säuerung auszuschalten. Guarnieri empfahl als besonders geeignet einen Gelatineagar, Carnot & Fournier Hirnbouillon und Hirnagar, Sclavo züchtete die Pneumokokken in frischen Hühnereiern.

Einfacher und zweckmäßiger als diese Nährböden sind wohl solche mit Zusatz von Blut oder Serum. Schon A. Fränkel züchtete, ebenso wie später Mosny u. a., die Pneumokokken auf erstarrtem Serum. E. Fränkel & Reiche, sowie Washbourn und Levy & Steinmetz erhielten gute Ergebnisse durch die Kultivierung auf Pfeifferschem Blutagar, insbesondere hielten sich die Kulturen dabei gut virulent. Nach Weichselbaum ist der verläßlichste Nährboden ein Serumagar aus einem Teil menschlichem Serum und zwei Teilen Agar. Es bilden sich auf diesem Nährsubstrat bei Stichkulturen mitunter auffallend große Kolonien von visköser Beschaffenheit, deren Kokken deutliche Kapselbildung zeigen. Heim empfiehlt einen Hämoglobinagar, der einfach zu bereiten ist und gutes Wachstum gewährleistet.

Als flüssigen Nährboden benutzten Nissen sowie Gilbert & Fournier defibriniertes Blut von Kaninchen und Meerschweinchen bez. von Menschen, Besançon, Griffon flüssige Sera von verschiedenen Tieren und vom Menschen, Kruse & Pansini Ascitesflüssigkeit. Wir möchten nach langjähriger Erfahrung, insbesondere zur Erhaltung einer hohen und konstanten Virulenz (s. u.) alkalische Bouillon mit Zusatz von 5—10 Proz. Rinderserum empfehlen; statt des Rinderserums kann auch anderes Serum oder menschliche Ascitesflüssigkeit (je nach dem Eiweißgehalt in entsprechender Menge) genommen werden. Wir möchten glauben, daß dieser Nährboden, geeignete Bouillon vorausgesetzt, besondere weitere Nährböden überflüssig macht; daß wir, sobald es sich um Erhaltung hoher Virulenz handelt, von Verwendung fester Nährböden möglichst absehen, soll unten noch ausgeführt werden.

Von außerordentlicher Bedeutung für die Entwickelung und das Wachstum der Pneumokokken ist die Reaktion des Nährbodens. Dies hat schon A. Fränkel erkannt; nach seiner Angabe ist eine

schwache aber deutliche Alkaleszenz des Nährsubstrates für die Entwickelungsfähigkeit der Pneumokokken unbedingt erforderlich. Auch bei den späteren Nachprüfungen hat sich dies immer wieder bestätigt, wenn auch von einzelnen Autoren Mitteilungen vorliegen, wonach saure (Biondi) oder neutrale (Guarnieri) Reaktion der Nährsubstrate am vorteilhaftesten sein soll. Nach Nissen wird das Alkalitätsoptimum des Nährbodens durch Zusatz von 10—12 ccm Normalnatronlauge pro Liter erreicht. Kruse & Pansini empfehlen bei Agar 24—32, bei Bouillon 16—24 Tropfen $^1/_{10}$-Normalalkalilösung auf 5 ccm der Nährlösung zuzusetzen, um den besten Alkalitätsgrad zu erzielen. Diese Autoren berichten allerdings auch über Beobachtungen, wonach einzelne Pneumokokkenstämme von Anfang an weniger empfindlich sind; es gelang ihnen einige Male Pneumokokkenkulturen aus pneumonischem Sputum auch auf der nicht alkalisierten, also auf saurer Nährlösung zu züchten. Kruse & Pansini weisen außerdem aber auch darauf hin, daß sie mitunter in frischen Nährlösungen überhaupt kein Wachstum der Pneumokokken erzielten, wie sie auch die Reaktion des Nährsubstrates gestalten mochten. Wie sie feststellten, waren derartige Behinderungen des Wachstums zum Teil in dem abweichenden Nährwert der käuflichen Peptonsorten, zum Teil aber auch in einem ausgesprochenen wachstumshemmenden Einfluß des angewandten Fleisches begründet. Andere Autoren, auch wir selbst, haben vielfach dieselbe Erfahrung gemacht; der Pneumococcus ist eben gegen gewisse Schwankungen in der Zusammensetzung der Bouillon und des Agars viel empfindlicher als die meisten anderen Mikroorganismen. Das einfachste Mittel, um sich von diesen Schwankungen, die nicht nur das Wachstum an sich, sondern vor allem auch die Virulenz der Keime beeinflussen, unabhängig zu machen, ist der oben empfohlene Zusatz von Serum zu Agar und Bouillon.

Aeltere, längere Zeit auf künstlichem Nährboden fortgezüchtete Pneumokokkenstämme sind, wie in anderer Beziehung so auch gegenüber der Reaktion des Nährbodens, weniger empfindlich und vermögen sowohl bei einem hohen als bei einem geringen Alkaleszenzgrade besser zu wachsen als frisch isolierte Kulturen. Auf flüssigen Nährboden kann die Reaktion bei solchen Stämmen noch in weiteren Grenzen schwanken als bei festen.

Das Reduktionsvermögen der Pneumokokken ist nach Kruse & Pansini wechselnd, aber meist gering. Fawitzky gibt an, daß er bei Pneumokokken in 3 Fällen die Bildung einer roten Pigments beobachtet habe. Auch Kruse & Pansini haben mitunter insofern Pigmentbildung gesehen, als sich ältere Gelatinestichkulturen in der Tiefe gelbbräunlich färbten.

Gegen Mangel an Sauerstoff ist der Pneumococcus nicht empfindlich, er vermag auch anaërob zu wachsen.

Die Temperatur ist auf die Lebens- und Entwickelungsfähigkeit des Pneumococcus von großem Einfluß. Die Temperaturgrenzen, innerhalb deren der Pneumococcus noch zur Entwickelung kommen kann, liegen für virulente Stämme etwa zwischen 25 und 42° C; es finden sich aber hierin je nach der Eigenheit des betreffenden Stammes und je nach dem benutzten Nährboden erhebliche Schwankungen. Die optimale Temperatur dürfte etwa bei 37° liegen. Es sind allerdings auch Beobachtungen gemacht worden, wonach einzelne Pneumokokkenstämme auch bei verhältnismäßig niederer Temperatur

isoliert werden können, so haben Kruse & Pansini schon bei 18, Monti bei 22° C frische Pneumokokkenkulturen züchten können. Handelt es sich hier nur um einzelne Ausnahmefälle, so gelingt bei älteren, lange auf künstlichem Nährboden fortgezüchteten und avirulent gewordenen Kulturen Weiterzüchtung auch bei der niederen Temperatur von 18—24° wohl regelmäßig. Für die Isolierung von Pneumokokkenstämmen aus dem Sputum oder aus dem infizierten Organismus wird natürlich immer die optimale Temperatur von 37° anzuwenden sein.

Die Lebensdauer des Pneumococcus auf den gewöhnlich gebräuchlichen einfachen Nährböden ist im allgemeinen nur kurz. So hat schon A. Fränkel angegeben, daß er von den üblichen festen Nährböden schon nach einigen Tagen nicht mehr übertragen werden kann. Aehnliche Erfahrungen machten auch die meisten andern Untersucher, während Kindborg Agarkulturen 4—6 Wochen lang lebensfähig fand. Bei Kultivierung in flüssigen Nährsubstraten kann der Pneumococcus bisweilen länger übertragbar bleiben; so gibt Emmerich an, daß selbst aus viele Monate alten Bouillonkulturen die Weiterzüchtung noch gelingt, wenn der gesamte Bodensatz in frische Nährlösung übertragen wird. Diese Beobachtung hat Emmerich zu der oben bereits erwähnten Annahme veranlaßt, daß einzelne Pneumokokken entgegen der sonst allgemeinen Anschauung „Dauerformen" bilden. Aeltere schon länger auf künstlichen Nährboden fortgezüchtete Stämme behalten ihre Lebensfähigkeit länger wie frisch isolierte Stämme.

Auf blut- oder serumhaltigen Nährböden bleiben nach vielfacher Erfahrung die Pneumokokken etwas länger entwickelungsfähig. Auch durch Aufbewahrung der Kulturen in der Kälte (Eisschrank) wird eine Verlängerung der Uebertragbarkeit begünstigt (Biondi, Patella u. a.). Levy & Steinmetz empfehlen zu diesem Zweck die Anlegung hoher Stichkulturen; auch Kruse & Pansini fanden die Lebensdauer der Kokken in hoher Agarschicht sowie im Gelatinestich verhältnismäßig lang. (Es sei daran erinnert, daß die Aufbewahrung von Gelatinestichkulturen im Eisschrank von Petruschky zur Konservierung virulenter Streptokokken mit bestem Erfolg angewandt worden ist.) Solavo erzielte bei der von ihm empfohlenen Züchtung in Hühnereiern eine Lebensdauer von 40—50 Tagen. Würtz & Mosny, welche als Ursache des raschen Absterbens der Kulturen die Säurebildung des Pneumococcus ansehen, setzten der Bouillon kohlensauren Kalk zu und konnten dadurch die Kulturen 1—6 Monate lebensfähig erhalten.

Gegen Desinfizientien ist der Pneumococcus sehr empfindlich, durch die gewöhnlichen Desinfektionsmittel wird er in kurzer Zeit abgetötet. Ebenso ist er in feuchten Medien gegen Hitze wenig widerstandsfähig. Nach den Untersuchungen von Sternberg ist er schon nach 10 Minuten langer Einwirkung einer Temperatur von 52° abgestorben.

3. Erhaltung der Virulenz.

Im allgemeinen kommt es für den Bakteriologen weniger darauf an, die Pneumokokkenkulturen lange lebensfähig, als sie virulent zu erhalten; vor allem ist es nach unserer Ansicht für alle Untersuchungen über Pneumokokkenimmunität unbedingt erforderlich, eine Methode zu besitzen, welche

eine absolut konstante Virulenz eines Stammes für beliebig lange Zeit gewährleistet.

Schon A. Fränkel hat bemerkt, daß die Pneumokokken „im Gegensatz zu allen andern bekannten Mikroorganismen" außerordentlich schnell ihre Virulenz verlieren; das einzige Mittel zur Erhaltung der Virulenz seien Tierpassagen. Die Beobachtungen Fränkels sind völlig zutreffend; wenn auch eine Virulenzabnahme insbesondere auf eiweißhaltigen und flüssigen Nährböden nicht so schnell und regelmäßig einzutreten braucht, wie z. B. bei Fortzüchtung auf der Agaroberfläche, so muß man doch bei allen Nährböden auf einen plötzlichen oder allmählichen Virulenzverlust gefaßt sein. Tägliche Tierpassagen lassen sich aber nicht durchführen, sobald es sich darum handelt, eine Reihe von Pneumokokkenstämmen für monate- oder jahrelange Versuche in gleichmäßiger Virulenz zu erhalten.

Dies erreicht man nun in einfacher Weise dadurch, daß man Organstücke oder Blut von an Pneumokokkensepsis eingegangenen Tieren in der sogleich näher zu beschreibenden Weise im Exsikkator aufhebt.

Die Resistenz der Pneumokokken (und ebenso der meisten anderen Bakterien) ist nämlich eine völlig andere, sobald sie sich in dicken Schichten eiweißhaltigen Materials befinden. So ist es bemerkenswert, daß die Pneumokokken unter natürlichen Bedingungen im Sputum und im Blute nicht nur relativ lange haltbar sind, sondern auch eine ganz beträchtliche Resistenz sowohl gegen Fäulnisvorgänge wie gegen die Einwirkung des Sonnenlichtes und gegen Eintrocknung aufweisen (Guarnieri, Bordoni-Uffreduzzi, Germano, Netter, Ottolenghi, Spolverini). Nach den Feststellungen von Guarnieri bleiben Pneumokokken im Blut, welches schnell im Exsikkator an Federbärten angetrocknet wurde, monatelang lebensfähig, ebenso hatten bei den Versuchen von Bordoni-Uffreduzzi die Pneumokokken in ausgetrocknetem Sputum selbst in diffusem Sonnenlicht 14—55 Tage ihre Lebensfähigkeit bewahrt. Nach den Beobachtungen von Germano waren in mit sterilem Staub vermischtem und der Austrocknung unterworfenem Sputum die Pneumokokken noch nach 120—150 Tagen am Leben. Netter fand im suspendierten Staub von Hospitälern den Pneumococcus noch nach 27 Tagen in lebendem Zustande. Ottolenghi konnte in Sputen, welche in diffusem Tageslicht bei Zimmertemperatur an Leinwandstückchen angetrocknet waren, noch nach 70 bis 80 Tagen lebende Pneumokokken feststellen.

Nach Bordoni-Uffreduzzi erklärt sich die große Resistenz des Pneumococcus im Sputum gegen Eintrocknung in der Weise, daß die antrocknenden Eiweiß- und schleimhaltigen Substanzen des Sputums gewissermaßen die Pneumokokken wie in einer Schutzhülle einschließen und sie vor völliger Austrocknung bewahren. Wir glauben, daß diese Ansicht das Richtige trifft und daß es sich demnach bei der Konservierung von Pneumokokken, Streptokokken und anderer Keime im Exsikkator im Grunde nicht um eine Konservierung durch Eintrocknen, sondern im Gegenteil darum handelt, daß eine feste Außenschicht die innersten Teile gegen alle Schädigungen von außen her schützt, so gegen den Zutritt von Luft und Licht, gegen den Verlust der letzten Feuchtigkeitsspuren und den nach Ficker besonders deletären Wechsel des Feuchtigkeitsgehalts, — Schädlichkeiten, die

möglicherweise in letzter Linie alle dadurch wirken, daß sie die Uebertragung des Sauerstoffs der Luft auf die Keime befördern.

Wenn man dieser Anschauung zuneigt, so ist es ohne weiteres verständlich, daß das Resultat der Eintrocknung der Bakterien je nach dem Material, in dem die Keime sich befinden, nach der Dicke der Schicht, der Schnelligkeit der Trocknung usw. ganz verschieden ist. In der Tat sind derartige Beobachtungen bei verschiedenen Bakterienarten (z. B. Pestbacillen) sehr vielfach gemacht worden und auch bei den Pneumokokken spielt nach den Versuchen Guarnieris die Schnelligkeit des Austrocknens sowie die Temperatur, bei welcher die Eintrocknung erfolgt, eine Rolle. Wo eine schützende Eiweißschicht fehlt, also z. B. in Oberflächenkulturen oder auch in dünnen Ausstrichen von Blut und Gewebssaft (Kruse & Pansini u. a.), sind gerade die Pneumokokken so empfindlich gegen Eintrocknen, wie wohl kaum eine andere Bakterienart.

Was die praktische Verwendung der Exsikkatorkonservierung betrifft, so hat Heim, der bekanntlich die Eintrocknung generell als Methode zur Konservierung von Bakterien zuerst angegeben hat, empfohlen, kokkenhaltiges Blut oder Eiter an Seidenfäden im Exsikkator zu trocknen und aufzuheben. Er konnte auf diese Weise Pneumokokken etwa 1 Jahr lebensfähig erhalten. Wir selbst wenden die Methode, die übrigens von dem einen von uns (Neufeld) unabhängig von den Mitteilungen anderer Autoren schon seit Ende der neunziger Jahre dauernd zur Virulenterhaltung von Strepto- und Pneumokokken benutzt worden ist, in der Weise an, daß Blut in dicker Schicht und Organstückchen von Mäusen, die einer Pneumokokkeninfektion erlegen sind, in offenen Petrischalen bei Zimmertemperatur in den Exsikkator gelegt werden. Das Material muß recht reichlich Pneumokokken enthalten, meist nehmen wir außer Blut etwa erbsengroße Stücke von Milz und Herz (nicht Leber, wegen des Gehalts an Gallensäuren!). Ob die Trocknung über Chlorkalzium oder Schwefelsäure erfolgt, ist nach unserer Erfahrung belanglos. Zur Weiterzüchtung wird ein nicht zu kleines Stück des Trockenmaterials im Mörser mit Bouillon verrieben und einer Maus (oder einem Kaninchen) subkutan oder intraperitoneal injiziert. Legt man aus dem Herzblut dieses Tieres, das meist innerhalb von zwei Tagen eingeht, eine Kultur auf Serumbouillon an (wobei also die Benutzung eines festen Nährbodens vermieden wird!), so besitzt dieselbe sogleich die ursprüngliche Virulenz.

Was die Dauer der Konservierung betrifft, so wird man nach etwa $^1/_2$ Jahr das Material in der Regel noch infektiös finden, oft haben wir noch nach 1 Jahr und länger Erfolg gehabt, aber nicht regelmäßig. Worauf diese kleinen Ungleichmäßigkeiten beruhen, ist uns nicht bekannt. Wir haben zahlreiche Versuche, z. B. mit blutgetränkten Fäden, die mit Gelatine, Eiweiß, Serum und anderen Stoffen überzogen waren, gemacht, sind aber immer wieder zu unserer alten Methode als der relativ besten zurückgekehrt. Von wichtigem Material wird man sich zweckmäßig mehrere Proben aufheben und alle 2—3 Monate eine Tierpassage machen.

Wenn wir die angegebene Methode zur Konservierung und Virulenzerhaltung der Pneumokokken in erster Linie empfehlen, so geschieht das, weil sie durch langjährigen Gebrauch an vielen verschiedenen Stämmen erprobt ist und wohl allen praktischen An-

forderungen entspricht. Damit ist nicht gesagt, daß man die Pneumokokken nicht auch auf andere Weise lange Zeit virulent erhalten kann. So empfahl Foà, frisch aufgefangenes Blut von an Pneumokokkensepsis eingegangenen Kaninchen zunächst 24 Stunden bei 37° und dann kühl und dunkel aufzubewahren, da auf diese Weise sich die Virulenz der Pneumokokken bis zu 60 Tagen erhalten lasse. Kindborg fand auf Blutcoagula gezüchtete Kulturen nach $4^1/_2$ Monaten noch virulent. Andere Autoren haben pneumokokkenhaltiges Blut (meist mit Kochsalzlösung verdünntes Kaninchenblut) in zugeschmolzenen Kapillaren monatelang virulent konserviert (Bernabeo, Besançon & Griffon, Römer). Sclavo erzielte eine Erhaltung der Virulenz bis zu 67 Tagen, indem er die diplokokkenhaltige Milz infizierter Tiere in Glyzerin aufbewahrte.

4. Verhalten der Pneumokokken gegen gallensaure Salze.

Bekanntlich schädigt Galle die meisten Bakterienarten nicht merklich; so bleiben die sonst so empfindlichen Choleravibrionen darin lange Zeit voll beweglich und viele Bakterien vermehren sich sogar lebhaft in unverdünnter Galle. Es ist daher sehr bemerkenswert, daß sich die Galle den Pneumokokken gegenüber ganz anders verhält: sie tötet dieselben nicht nur energisch ab, sondern löst sie in kurzer Zeit vollkommen auf (Neufeld). Kaninchengalle z. B. verwandelt meist etwa das 50—100-fache, oft das 2—300-fache ihres Volums einer frischen Pneumokokkenkultur innerhalb einiger Minuten in eine völlig klare, durchsichtige Lösung, in der auch das Mikroskop keine Reste der Kokken mehr erkennen läßt, und ähnlich verhalten sich die Gallen anderer Tierarten und des Menschen, wobei aber je nach dem Gehalt an gallensauren Salzen, Schleim usw. quantitativ nicht unbeträchtliche Schwankungen vorkommen. Die Wirkung der Galle beruht offenbar auf der Cholalsäure; während nämlich Glykokoll und Taurin sich unwirksam zeigen, besitzen die glykochol- und taurocholsauren Salze (sowie die Taurocholsäure nach Neufeld & Händel) dieselbe Wirkung wie die Galle selbst.

Wir empfehlen zur Anstellung der Reaktion am meisten das Natrium taurocholicum (Merck), das man zu 10 Proz. in physiologischer Kochsalzlösung gelöst (es wirkt so stärker als bei Lösung in destilliertem Wasser), durch Kochen sterilisiert, beliebig lange vorrätig halten kann; zum Schutz gegen Pilz- und Bakterienwucherung kann man Glyzerin zusetzen. Das Natrium taurocholicum (ein allerdings nicht gleichmäßiges Präparat!) bewirkt noch in Verdünnung von etwa 1:100 die Auflösung einer Pneumokokkenbacillenbouillonkultur oder einer in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Kultur. Auch die direkt dem Tierkörper entnommenen Pneumokokken werden gelöst; dabei ist aber zu beachten, daß ein großer Teil des wirksamen Stoffes von den Körperflüssigkeiten und Zellen gebunden wird, man muß daher, um z. B. im Blut enthaltene Pneumokokken zu lösen, einen erheblichen Ueberschuß des Präparates zusetzen. Die Temperatur hat innerhalb ziemlich weiter Grenzen keinen erheblichen Einfluß auf die Reaktion, die daher in der Regel bei Zimmertemperatur angestellt wird.

Wenn wir nach der Ursache der eigenartigen Wirkung der gallensauren Salze fragen, so muß man sich erinnern, daß

dieselbe bekanntlich auch stark (und zwar anscheinend annähernd in denselben Verdünnungen) hämolytisch wirken; ebenso äußern sie aber auch auf alle übrigen Körperzellen und auf nackte parasitische Protozoen eine auflösende Wirkung (Neufeld & v. Prowazek). Andere Hämolytika, nicht nur die Blutgifte der Saponingruppe, sondern auch die starken Alkalien und die Seifen (die im Gegensatz z. B. zu den Saponinen auch die Membranen und die Kerne der Körperzellen und Protozoen auflösen) haben dagegen nicht dieselbe spezifische Wirkung auf Pneumokokken (vgl. Neufeld & Händel). Ueber die kombinierte Einwirkung von Seifen mit Immunserum (Flexner, Lamar) vgl. unten.

Wenn nun die übrigen Bakterien, auch die den Pneumokokken doch sonst so nahestehenden Streptokokken, von den Gallensäuren nicht angegriffen werden, so darf man wohl annehmen, daß ihr Protoplasma nur durch die Bakterienhülle oder -membran geschützt wird; in der Tat werden Cholera- und Typhusgranula — die man wohl als nacktes Bakterienprotoplasma ansehen kann, das mangels einer festen, formgebenden Hülle Kugelgestalt angenommen hat — ebenfalls durch Gallensäuren aufgelöst (vgl. Neufeld, Festschrift für Brieger). Es liegt nun nahe, anzunehmen, daß die Hülle der Pneumokokken im Zusammenhang mit der Kapselbildung eine starke Quellung und Auflockerung erleidet, so daß sie für den Bakterienleib nicht denselben Schutz gewährt, wie eine normale Bakterienmembran*).

Auf die Untersuchungen über den Chemismus der Gallenwirkung, die für die Fragen der Struktur der Zell- und Bakterienhüllen von Interesse sind, kann hier nicht näher eingegangen werden; es sei auf die Arbeiten von Bayer, Porges & Neubauer, Neufeld & Händel über die aufhellende und auflösende Wirkung der gallensauren Salze, der Seifen, Alkalien und Saponine auf Suspensionen und Emulsionen von Eier- und Serumeiweiß, Lecithin, Cholesterin usw. verwiesen; die gallensauren Salze wirken jedenfalls sowohl auf Eiweißstoffe wie auf Lipoide in besonderer Weise ein.

Tötet man eine Pneumokokkenkultur durch Hitze ab, so wird sie durch gallensaure Salze nicht mehr aufgelöst; es tritt dann gar keine sichtbare Veränderung an den Kokken ein. Offenbar erleiden die Eiweiß- bez. die Lipoideiweißstoffe der Kapsel dabei eine tiefgreifende Veränderung (ebenso ist übrigens die lytische Wirkung der Galle auf etwa 1 Stunde auf 60° erhitzte Eiweißemulsionen und Leukocyten stark vermindert). Auch alte, zum Teil bereits abgestorbene Pneumokokkenkulturen werden durch Galle nur unvollkommen gelöst.

Die spezifische Auflösung der Pneumokokken durch die Galle und gallensaure Salze ist, abgesehen von Kindborg, der angibt, daß seine sämtlichen Pneumokokkenkulturen sogar ausgezeichnet in Kaninchengalle wuchsen, von allen Autoren (Berger, Levy, Mandelbaum, Grixoni u. a.) bestätigt worden. Ebenso wie wir selbst, haben diese Autoren die Reaktion insbesondere zur Unterscheidung der

*) Eine gewisse auflösende Wirkung üben die gallensauren Salze nach Ficker auch auf die Meningokokken aus, wobei man allerdings viel stärkere Konzentrationen anwenden muß und unserer Erfahrung nach dennoch meist keine völlige Lösung erzielt. Auch bei den Meningokokken spricht wohl schon das Aussehen im gefärbten Präparat dafür, daß die Bakterienmembran an den meisten Keimen nicht mehr unversehrt ist.

Pneumokokken und Streptokokken mit Vorteil benutzt; in der Tat haben wir bei Untersuchung sehr zahlreicher, frisch isolierter Pneumokokkenstämme stets, bei Streptokokken aber nie, einen positiven Ausfall der Reaktion gesehen. (Ueber den sogenannten Streptococcus mucosus siehe unten.)

Mandelbaums Angabe, daß eine völlige Auflösung der Pneumokokken nur durch Galle erfolgt, während taurocholsaures Natrium nur Aufhellung bewirken soll, ist nicht zutreffend; in ungenügender Menge zugesetzt, rufen beide nur eine Aufhellung, d. h. unvollständige Lösung hervor, setzt man aber genügend Natr. taurochol. zu, so wird, wie wir uns überzeugt haben, die Pneumokokkenkultur in eine wasserklare Lösung verwandelt, in der mikroskopisch auch bei optimaler Beleuchtung keine Schatten oder sonstige Reste der Kokken zu sehen sind.

Während wir die beschriebene Wirkung der Galle bei hochvirulenten Pneumokokken niemals vermißt haben, verhalten sich avirulente Stämme vollkommen anders: sie werden durch Galle nicht aufgelöst. Züchtet man Pneumokokkenstämme z. B. auf Agar einige Zeit fort, so werden sie bekanntlich in der Regel bald avirulent; meist ändert sich zugleich die Kolonieform, indem die Kolonien etwas undurchsichtig werden und zusammenfließen, und die Kokken wachsen nunmehr auch bei Zimmertemperatur gut. Etwa gleichzeitig mit diesen Veränderungen ändert sich auch das Verhalten gegen Galle; wahrscheinlich gibt es Zwischenstufen zwischen starker Lösung durch Galle und völliger Resistenz, doch haben wir solche Stadien bisher nicht beobachtet.

5. Differentialdiagnose.

Frisch isolierte und virulente Pneumokokken sind durch die angegebenen kulturellen Merkmale sowie durch ihre Pathogenität so gut charakterisiert, daß ihre Unterscheidung von andern Mikroorganismen, insbesondere von Streptokokken, meist nicht schwierig ist. Besonderes Gewicht wird von alters her mit Recht auf die lanzettförmige Gestalt und die unter günstigen Bedingungen, vor allem im Mäuseorganismus (Milzausstrich) darzustellende Kapsel sowie auf das Bouillonwachstum gelegt, das höchstens ganz kurze und starre Ketten zeigen soll. Sind diese Merkmale typisch ausgebildet, so dürften sie in der Tat zur Diagnose genügen. Zu bedenken ist aber, daß die Form der Kokken, wie oben besprochen wurde, nicht selten erheblich variiert und daß die Kapselfärbung nicht immer gleich gut gelingt, daß andererseits aber auch Streptokokken gelegentlich etwas ovale Gestalt zeigen, in kurzen Ketten wachsen und auch unter gewissen Bedingungen im Tierkörper Andeutungen von Kapselbildung erkennen lassen können. Im übrigen sind charakteristisch für Pneumokokken das fehlende, oder doch nur sehr mangelhafte Wachstum auf Gelatine bei 18—22°, das fehlende Hämolysierungsvermögen (im Gegensatz zu den meisten virulenten Streptokokken), die teigigen Schwellungen bei subkutaner Injektion am Kaninchenohr, sowie das Verhalten gegen Galle bzw. gallensaure Salze. Wir raten, diese letztere Reaktion in jedem zweifelhaften Falle anzustellen und würden Bedenken tragen, einen virulenten Stamm, der sie nicht gibt, als Pneumococcus anzuerkennen. Die typischen Streptokokken geben die

Reaktion niemals, dagegen wird nach Mandelbaum, Levy der sogenannte Streptococcus mucosus, auf dessen Beschreibung (speziell auch mit Rücksicht auf die Unterscheidung vom Pneumococcus) im vorigen Kapitel (S. 495) durch v. Lingelsheim wir im übrigen verweisen, ebenfalls durch Galle aufgelöst.

Das Gesagte bezieht sich nur auf virulente Kulturen. In den vorgehenden Abschnitten ist ausgeführt worden, daß Pneumokokken, die längere Zeit oder in ungeeigneter Weise auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet werden, fast in jeder Hinsicht ihren Charakter verändern. Sie verlieren die Virulenz für Mäuse und Kaninchen, desgleichen die Fähigkeit der Kapselbildung, sie wachsen gut bei niedriger Temperatur, bilden in Bouillon längere Ketten und werden durch gallensaure Salze nicht mehr gelöst. In Uebereinstimmung mit Kruse & Pansini sind wir der Ansicht, daß solche stark veränderte Stämme nicht mit Sicherheit als echte Pneumokokken zu erkennen sind.

6. Pathogenität für Tiere.

a) Für Mäuse und Kaninchen.

Von den gebräuchlichen Versuchstieren sind Kaninchen und Mäuse für die Pneumokokkeninfektion besonders empfänglich. Die Virulenz der verschiedenen Pneumokokkenstämme für die beiden Tierarten geht in der Regel parallel; in Ausnahmefällen kann aber derselbe Stamm sich für jede der beiden Tierarten verschieden virulent erweisen. So hat Ungermann einen Pneumokokkenstamm beschrieben, der für Mäuse hochvirulent, für Kaninchen aber gar nicht virulent war (selbst in Dosen von 1,0 ccm). Im allgemeinen sind wohl, wie Gamaleia hervorhob, Mäuse noch empfänglicher wie Kaninchen. Wir haben öfters gesehen, daß ein lange Zeit durch Mäuse geschickter Stamm für Kaninchen zunächst nicht höchstvirulent ist, sondern erst durch einige Kaninchenpassagen die volle Virulenz für diese Tierart erlangt; ähnliches hat auch Römer beobachtet. Kindborg berichtet über Stämme, die umgekehrt für Kaninchen aber nicht für Mäuse virulent waren.

Hochvirulent für beide Tierarten sind in der Regel die aus frischen Pneumonien isolierten und in der ersten Generation auf zusagenden Nährböden, z. B. alkalische Bouillon mit Zusatz von etwa 10 Proz. Rinderserum, gehaltenen Pneumokokkenstämme. Meist vermögen solche Kulturen etwa in Dosen von 0,00001 bis 0,0000001 ccm der flüssigen Kultur Mäuse und Kaninchen bei intraperitonealer oder subkutaner Infektion innerhalb 2—3 Tagen zu töten, doch kommen auch frische Stämme vor, welche erst in größerer Menge eine tödliche Erkrankung hervorrufen, in seltenen Fällen auch solche, die fast gänzlich avirulent sind. Zur Feststellung der Virulenz bedarf es jedoch gewisser Kautelen. Es ist zweckmäßig, mit dem pneumokokkenhaltigen Material (Sputum, Organstückchen) Mäuse zu injizieren und aus dem Herzblut derselben Kulturen auf einem für die Virulenzerhaltung geeigneten Nährboden (Serumbouillon) anzulegen, wie das von Kindborg, Römer, Neufeld & Händel u. a. erprobt worden ist. Züchtet man dagegen z. B. zunächst Agaroberflächenkulturen, so kann dadurch die Virulenz sogleich teilweise oder völlig verloren gehen (Kindborg u. a.). In-

folge Nichtbeachtung dieser Verhältnisse sind viele Angaben über die Virulenz der aus dem menschlichen Körper gezüchteten Pneumokokken nicht verwertbar. KINDBORG fand unter 24 untersuchten Kulturen aus Pneumonien nur einen avirulenten Stamm.

Viele Autoren nehmen an, daß während des Verlaufs der menschlichen Pneumonie die Virulenz der Pneumokokken abnimmt. FRÄNKEL und WEICHSELBAUM haben bereits darauf hingewiesen, daß unmittelbar dem erkrankten Lungengewebe entnommene Pneumokokken je nach dem Stadium der Erkrankung von verschiedener Virulenz sein können. PATELLA fand bei täglicher Punktion der erkrankten Lungen, daß mit der Entwickelung der Pneumonie die Virulenz der Pneumokokken abnahm, auch WOLF, BANTI, NETTER u. a. berichten über ähnliche Erfahrungen.

Im Gegensatz dazu fand LÜTSCHER die aus dem Sputum von Rekonvaleszenten gezüchteten Kulturen durchaus ebenso virulent, wie die bei denselben Patienten auf der Höhe der Krankheit gezüchteten; dagegen waren die aus dem Pharynx gewonnenen Pneumokokken nur bei fiebernden Patienten, nicht bei Rekonvaleszenten hochvirulent. Daß man aus dem nach der Krisis entleerten Sputum in der Regel hochvirulente Kulturen erhält, können wir bestätigen; auch HUBER u. a. haben dasselbe beobachtet.

Die aus Ulcus corneae gezüchteten Stämme fand RÖMER wenigstens in schweren Fällen hochvirulent; die Schwankungen der Virulenz für Mäuse (tödliche Wirkung in Verdünnungen zwischen 1:40 und 1:140000000) gingen annähernd der Schwere des klinischen Verlaufs parallel. Bestimmte zahlenmäßige Angaben über hochvirulente Pneumokokkenkulturen finden sich bereits bei EMMERICH, der 0,00001 und PANE, der 0,000000005 ccm Bouillonkultur als tödliche Dosis für Kaninchen angibt; MENNES desgleichen 0,000000001 pneumokokkenhaltiges Kaninchenblut; RÖMERS Kulturen töteten Mäuse regelmäßig mit 0,000001 ccm. KINDBORG gibt für seine durch Tierpassagen gesteigerten Stämme aus Pneumonie an, daß die tödliche Dosis zwischen $^1/_{10000}$ und $^1/_{2000000}$ Oese Bouillonkultur schwankte.

Bei anderweitigen frischen entzündlichen Pneumokokkeninfektionen (Meningitis, Otitis media) fand KINDBORG ebenfalls meist mittelvirulente, zum Teil aber auch ganz virulente Stämme.

Die Pneumokokken der normalen Mundhöhle fand KINDBORG in der Regel von mittlerer Virulenz; meist ließ sich auch durch Passagen die Virulenz nicht höher als bis zu 1 Oese Bouillonkultur steigern. MENNES vermochte durch eine Anzahl von Tierpassagen einen Pneumoococcus aus der Mundhöhle ebenso virulent zu machen wie einen Pneumoniestamm. Nach EYRE & WASHBOURN gelingt die Virulenzsteigerung bei manchen Stämmen aus der normalen Mundhöhle ziemlich leicht, bei anderen schwer.

Hervorgehoben sei, daß nach KINDBORGS Ansicht die Pneumokokken überhaupt erst durch Tierpassagen ihre Virulenz für Mäuse und Kaninchen erlangen; die vom Menschen stammenden Kokken sollen ursprünglich für Tiere avirulent sein. Das ist wohl schon deswegen nicht zutreffend, weil meist bereits kleine Mengen von pneumonischem Sputum oder Lungensaft bei Tieren tödlich wirken. Möglich ist wohl, wofür KINDBORGS Versuche sprechen, daß die vom Menschen stammenden Pneumokokken zunächst nicht maximale Virulenz für Mäuse und Kaninchen haben, sondern dieselbe erst in Tierpassagen erlangen; ähnliche Beobachtungen macht man ja auch, wenn man einen für Mäuse „angezüchteten" Pneumococcus auf Kaninchen oder Meerschweinchen überträgt.

Ebenso wie für die erste Feststellung der Virulenz von Pneumokokkenstämmen empfehlen wir auch bei ihrer Weiterzüchtung die Benutzung fester Nährböden, insbesondere von Agaroberflächenkulturen, ganz zu vermeiden, und besonders für alle Zwecke der Immunisierung und Serumprüfung nur Serumbouillonkulturen zu verwenden, die (eventuell unter Benutzung der oben ausführlich beschriebenen Exsikkatormethode) direkt aus dem Tier angelegt sind. Auf geeigneten Medien kann man allerdings auch hochvirulente Oberflächenkulturen erhalten; so vermochten EYRE & WASHBOURN mit ihren auf Blutagar gezüchteten Kulturen mit 0,000001 Oese Mäuse und Kaninchen zu töten.

Gelegentlich kommen auch Stämme vor, die insofern von geringerer Virulenz sind, als sie zwar in den oben angegebenen kleinsten Dosen die Tiere zu töten vermögen, aber erst nach Verlauf mehrerer Tage. Neufeld & Händel haben einen derartigen Stamm beschrieben, welcher sowohl Kaninchen wie Mäuse in den angegebenen kleinen Dosen tötete, aber stets erst nach 5—7 Tagen.

Infolge der Infektion mit hochvirulenten Pneumokokken kommt es bei den beiden genannten Tierarten bei jeder Art der Applikation, bei subkutaner höchstens etwas langsamer als bei peritonealer und intravenöser, — nach Gamaleia u. a. auch bei Inhalation — zu einer Septikämie. Bei Mäusen sind dabei auch bei subkutaner Impfung keine deutlich ausgesprochenen Lokalveränderungen nachweisbar, während bei Kaninchen bei subkutaner Injektion meist Oedeme, bei Infektion am Ohr eine charakteristische erysipelartige lokale Entzündung auftritt (A. Fränkel, Neufeld u. a.), die sich jedoch, wenn sie typisch ausgebildet ist, durch ihre teigige, ödematöse Beschaffenheit von dem Streptokokkenerysipel des Kaninchenohres unterscheidet; bei längerem Bestehen kann es zu ausgedehnter Nekrose kommen. Sowohl im Blute, wie in allen Organen, besonders in der Milz finden sich bei den infizierten Tieren Pneumokokken meist in großer Menge.

Nach Foà soll eine Pneumokokkenvarietät bei Kaninchen eine harte Schwellung der Milz hervorrufen, welche nach der Auffassung dieses Autors auf Gerinnungen in den Milzvenen beruht, während bei der Infektion mit der anderen Varietät die Kaninchenmilzschwellungen weniger ausgesprochen und die Milz weich sein soll. Auch seien in diesen letzteren Fällen die Kokken im Blute und den Organen weniger reichlich und meist kettenartig angeordnet. Auch andere Autoren, wie Klein, Banti haben verschiedene Typen der durch Pneumokokkenstämme hervorgerufenen Septikämien unterschieden; nach Kruse & Pansini u. a. kommen Unterschiede, z. B. das erwähnte Verhalten der Milzschwellung, in der Tat vor, sie sind aber nicht konstant oder für bestimmte „Varietäten“ von Pneumokokken charakteristisch. Kindborg sah in allen Fällen bei der Pneumokokkensepsis des Kaninchens eine kleine weiche Milz.

Später haben Eyre, Leathem & Washbourn zwei Varietäten von Pneumokokken unterschieden; die aus croupösen Pneumonien stammenden Kulturen sollen bei Kaninchen fibrinreiche, die aus katarrhalischen Pneumonien stammenden dagegen zellreiche, fibrinarme lokale Herde bewirken, während die aus normalem Speichel gezüchteten Stämme bald dieser, bald jener Kategorie angehören.

Versuche, bei Kaninchen durch intravenöse, vor allem aber durch tracheale, intrapleurale oder intrapulmonale Injektion oder durch Inhalation von Pneumokokken (zuweilen kombiniert mit Abkühlung oder Staubeinblasung) echte Pneumonien zu erzeugen, sind von A. Fränkel, Fatichi, Gamaleia, Monti, Guarnieri, Dürck, Selter u. a. gemacht worden, aber, wenigstens soweit hochvirulente Stämme benutzt wurden, meistens ohne Erfolg; die Tiere gingen in der Regel an akuter Septikämie ein. Mit Kulturen, die in gewissem Grade abgeschwächt sind, erhält man dagegen nach Fränkel und Guarnieri häufig Hepatisationen der Lungen, nach Monti (bei intratrachealer Injektion) sogar regelmäßig echte fibrinöse Pneumonien. Auf einem eigentümlichen Wege erzielte Rasquin fast stets Pneumonien, indem er nämlich Kaninchen intratracheal zuerst Serum eines mit Kaninchenserum immunisierten Hundes, darauf virulente Pneumokokkenkultur einspritzte.

Auch sonst treten bei weniger virulenten Stämmen, wie Kruse & Pansini, Gamaleia, Bezançon & Griffon u. a. fanden, an Stelle der schnell verlaufenden Septikämie die lokalen Re-

aktionen und die Organveränderungen wie Hautentzündungen, Oedeme, Abszesse, Entzündungen der serösen Häute, der Gelenke in den Vordergrund; dieselben können entweder in Heilung ausgehen oder zu verspätetem Exitus führen, meist ohne starke Blutinfektion. Gegenüber solchen Kulturen machen sich individuelle Unterschiede in der Empfänglichkeit deutlich geltend, z. B. sind alte Kaninchen meist resistenter (Kruse & Pansini).

Mit hochvirulenten Stämmen gelingt bei Kaninchen auch die conjunctivale und corneale Infektion, doch schließt sich an die lokale Erkrankung schnell eine allgemeine Septikämie an.

b) Andere Tierarten.

Was die Pathogenität der Pneumokokken für andere Tierarten anlangt, so sind außer Kaninchen und Mäusen auch Ratten hochempfänglich; wenigstens fanden Lamar und wir selbst, daß die Tiere nach subkutaner Einspritzung von 0,000001 eines virulenten Stammes in etwa 2 Tagen unter dem Bilde der Septikämie eingingen. Ferner sind, aber in geringerem Grade als Mäuse und Kaninchen, auch Ziesel, Meerschweinchen, Hunde, Katzen und Schafe empfänglich, und zwar die jüngeren Tiere mehr als die älteren dieser Gattungen. Hühner und Tauben verhalten sich meist völlig refraktär (A. Fränkel, Gamaleia, Strouse u. a.); Kindborg berichtet dagegen über gelungene Infektion von Tauben. Die Empfänglichkeit junger Katzen wurde schon von Fränkel festgestellt; derselbe Autor fand Meerschweinchen zum Teil empfänglich, Hunde immun. Foà, Bordoni, Biondi fanden dagegen Meerschweinchen unempfänglich, Gamaleia, Kruse & Pansini, Monti u. a. gelang wiederum die Infektion sowohl von Hunden wie von Meerschweinchen. Auch sonst finden sich bezüglich der Empfänglichkeit der Tierarten vielfach widersprechende Angaben; das erklärt sich wohl dadurch, daß alle diese Tierarten nicht hochempfänglich sind, daher sind bei ihnen — abgesehen von der benutzten Kultur — die Art der Applikation und die Infektionsmenge, ferner das Alter der Tiere und auch individuelle Verschiedenheiten von großem Einfluß. Es liegen also ähnliche Verhältnisse vor, wie bei der Infektion der an sich hochempfindlichen Kaninchen mit abgeschwächten Kulturen.

Dementsprechend treten bei diesen wenig empfänglichen Tierarten die lokalen Erkrankungen in den Vordergrund, dagegen kommt es kaum zu reinen Septikämien. Daher eignen sich solche Tiere zum Studium mancher Fragen der Pneumokokkeninfektion und -Immunität besser, als die maximal empfänglichen Mäuse und Kaninchen; schon Gamaleia hat hervorgehoben, daß die Neigung zu lokalen Pneumokokkeninfektionen der Ausdruck einer relativ geringen Empfänglichkeit sei und daß daher auch der Mensch zu den wenig empfänglichen Tierarten zu rechnen sei. In diesem Sinne sprechen vielleicht auch die Beobachtungen von G. & F. Klemperer, die bei mehreren Versuchspersonen nach subkutaner Einspritzung von 0,2 kaninchenvirulenter Pneumokokken nur ziemlich geringe lokale und allgemeine Symptome sahen. Natürlich gilt das nur relativ, d. h. im Vergleich mit den vorhin besprochenen hochempfindlichen Tierarten; auch bei weniger empfänglichen Tieren kann es aber, ebenso wie beim Men-

schen, zu spontaner Pneumokokkeninfektion kommen. Stallerkrankungen durch Pneumokokken mit Serosaentzündungen, Milzvergrößerung, Lungenanschoppung sind von Selter u. a. sowie von uns selbst bei Meerschweinchen beobachtet worden; Stephanski sah ebenfalls bei Meerschweinchen epizootische Pneumokokkenerkrankungen mit Lungenhepatisation und fibrinös-eitriger Pleuritis.

Bei Meerschweinchen konnte Monti durch intrapleurale Einspritzung Pleuropneumonie erzeugen; mit Sicherheit gelingt das nach Neufeld & Ungermann und Engwer durch direkte Einspritzung der für Meerschweinchen angezüchteten Pneumokokken in die Lunge.

Je nach der Menge und Virulenz des injizierten Materials entsteht danach eine ganz akut (in 24 Stunden) oder langsamer tödliche Pneumonie, die oft mehrere Lappen ergreift, in ihrem anatomischen Bilde aber nicht der croupösen, sondern der katarrhalischen Pneumonie des Menschen gleicht; fast stets findet sich daneben ein serofibrinöses Pleuraexsudat, das außerordentlich zahlreiche, oft merkwürdig geformte (gequollene) Pneumokokken enthält. Die Kokken gehen auch in das Blut und in die Organe über, ohne sich hier aber sehr stark zu vermehren.

Durch Inhalation konnte Selter Meerschweinchen nicht infizieren; Neufeld & Ungermann sahen dabei bisweilen, aber nicht regelmäßig schwere, tödliche Pneumonien eintreten.

Dieselben Autoren versuchten bei Meerschweinchen Infektionen der Hornhaut, doch kam es nur zu leichten Entzündungen, nicht zu einem fortschreitenden Ulcus corneae.

Die Virulenz der Pneumokokken läßt sich, wie besonders die Versuche mit intrapulmonaler Infektion gezeigt haben, durch Meerschweinchenpassagen speziell für diese Tierart steigern, aber offenbar nur bis zu einer gewissen Grenze; es gelingt anscheinend nicht, Stämme zu erhalten, die Meerschweinchen mit ganz kleinen Dosen und bei jeder Art der Applikation mit akuter Septikämie töten. Insbesondere bei subkutaner Einspritzung kleiner Dosen tritt entweder überhaupt kein Erfolg oder eine schleichende Erkrankung ohne starke Generalisation ein; in einem Falle sahen Kruse & Pansini bei einem subkutan infizierten und erst nach 53 Tagen eingegangenen Meerschweinchen eine Endocarditis ulcerosa (mit reichlich Diplokokken in Schnitten). Größere Dosen, wie 2 ccm, töten Meerschweinchen auch bei subkutaner Injektion fast ausnahmslos (Kruse & Pansini).

Das grundsätzlich verschiedene Verhalten ein und desselben Erregers gegenüber verschiedenen Tierarten ist für die allgemeine Immunitätslehre (vgl. insbesondere die Arbeiten der Bailschen Schule) von Interesse.

Aehnlich wie die Meerschweinchen dürften sich auch die andern, oben als wenig empfänglich bezeichneten Tierarten, den Pneumokokken gegenüber verhalten.

Hunde verhielten sich bei Montis Versuchen gegen subkutane Infektion refraktär, nach subduraler Einspritzung trat dagegen Meningitis ein. Gamaleia, Tschistowitsch, sowie in ausgedehnten Versuchen Lamar & Meltzer konnten bei Hunden bei einem Teil der Versuchstiere durch Einspritzung (von zum Teil recht großen Dosen) in die Luftröhre eine typische, der menschlichen Erkrankung analoge fibrinöse Pneumonie (mit 16 Proz. Mortalität) erzeugen. Auch Wadsworth gelang auf gleichem Wege die Infektion von Hunden; die Pneumonien heilten aber meist spontan. Kruse & Pansini konnten Hunde zwar regelmäßig durch subkutane, nicht aber durch intravenöse und intraperitoneale Einspritzung von etwa 2,0 ccm töten. Bei trachealer und intrapulmonaler Einspritzung von 1—2 ccm sahen sie eitrige Pleuritis, zum Teil auch Hepatisation der Lunge

eintreten, die mikroskopisch der menschlichen Pneumonie glichen, aber nur einmal einen ganzen Lappen betrafen; auch hier ließen sich nur ganz vereinzelt Diplokokken nachweisen.

Bei einem Pferde sahen Kruse & Pansini nach intrapulmonaler Einspritzung von 2,0 Bouillonkultur keine Reaktion.

c) Steigerung und Herabsetzung der Virulenz.

Wie die Versuche von Mennes, Kruse & Pansini, Kindborg und vielen anderen zeigen, lassen sich die Pneumokokken in ihrer Virulenz für Kaninchen und Mäuse durch fortgesetzte Tierpassagen oft sehr schnell steigern, und zwar tritt in der Regel die Steigerung gleichzeitig für beide Tierarten ein; Bedingung ist dafür eine gewisse Ausgangspathogenität. Kindborg konnte aber nicht bei allen Stämmen, insbesondere nicht bei aus der normalen Mundhöhle gewonnenen Kulturen, die gleiche maximale Virulenz erreichen. Mennes u. a. haben aber auch Stämme aus normalem Speichel zu stärkster Virulenz herangezüchtet.

Andererseits verlieren die Pneumokokken, wie schon mehrfach erwähnt wurde, z. B. bei Züchtung auf der Agaroberfläche, aber auch, insbesondere bei seltener Ueberimpfung, bei Züchtung in Bouillon meist schnell ihre Virulenz.

Die außerhalb des Körpers bei der Kultivierung auf den gewöhnlichen Nährböden eintretende Virulenzabschwächung kann durch verschiedene Mittel künstlich beschleunigt werden. Sie wird begünstigt durch Züchtung der Keime auf Nährsubstraten, auf welchen sie Säure zu bilden vermögen, oder auf anderen weniger für die Entwickelung der Pneumokokken geeigneten Nährböden. Nach Sanarelli verlieren die Pneumokokken bei Züchtung im Speichel ihre Virulenz. Auch die Kultivierung in Milch, in welcher die Pneumokokken im allgemeinen gut gedeihen, führt zur Virulenzabnahme. Die Angabe Bantis dagegen, daß durch fortgesetzte Meerschweinchenpassage ein völliger Virulenzverlust herbeigeführt werde, bestätigen Kruse & Pansini nicht. Sehr empfindlich bezüglich der Virulenz ist der Pneumococcus gegenüber erhöhten Temperaturen. Züchtung der Pneumokokken bei über 39° führt schnell zur Abschwächung und zu völligem Verlust der Virulenz.

7. Toxine.

Was die Frage der Toxinbildung des Pneumococcus anlangt, so sind, seitdem von Lucatello die pyogene Wirkung abgetöteter Pneumokokken nachgewiesen worden, von verschiedenen Autoren Untersuchungen über die Giftwirkung der Pneumokokken angestellt und zahlreiche Versuche zur Gewinnung und Darstellung spezifischer Giftstoffe vorgenommen worden, dieselben haben jedoch ebenso wie entsprechende Versuche bei anderen Septikämieerregern, noch nicht zu übereinstimmenden eindeutigen Ergebnissen geführt.

Nach Bonardi läßt sich aus Bouillonkulturen des Pneumococcus ein giftiges Alkaloid, nach Foà & Carbone ein globulinähnliches Gift darstellen. G. & F. Kemperer vermochten durch Filtrate von Pneumokokkenkulturen bei kleinen Kaninchen langdauerndes Fieber und durch große Dosen den Tod der Tiere herbeizuführen. Durch Fällung mit Alkohol gewannen sie aus einer zweitägigen Bouillonkultur ein von ihnen als Pneumo-

toxin bezeichnetes Toxalbumin, mit dem sie Kaninchen ebenfalls zu töten vermochten. Issaeff sah bei der intravenösen Injektion von Bouillonfiltraten selbst in Dosen bis zu 3,5 Proz. des Körpergewichts keinerlei Giftwirkung. Nach Kruse & Pansini erwies sich die Injektion von 40 ccm einer bei 60° sterilisierten Pneumokokkenkultur in Ascitesflüssigkeit für Kaninchen ungiftig. Ebenso wie Issaeff hatten dieselben Autoren auch bei Versuchen, durch Einengung großer Kulturmengen Giftstoffe zu erhalten, keinen Erfolg, auch dann nicht, wenn die Kulturen weder filtriert noch über 37° erhitzt waren. Pane erzielte dagegen bei alten, spontan abgestorbenen Kulturen durch Dosen von 2 Proz. des Körpergewichts tödliche Wirkung. Durch Dialyse und spätere Einengung im luftverdünnten Raum bei 22° oder durch Fällung mit Natriumphosphat und Calciumchlorid gewannen Carnot & Fournier aus Pneumokokkenkulturen ein Toxin, mit welchem sie schon in kleinen Dosen im Tierkörper ähnliche Veränderungen erzeugen konnten, wie sie von lebenden hochvirulenten Kulturen bedingt wurden. Mac Fadyen stellte aus Verreibungen gefrorener Pneumokokken durch Behandlung mit 1-prom. Kalilauge ein Gift her, welches Meerschweinchen in der Dosis von 0,05 ccm tötete. Je virulenter die zur Giftgewinnung benutzten Kokkenarten, um so stärker war die Wirksamkeit des Giftes.

Mennes konnte bei Kaninchen durch große Dosen filtrierter oder auf 60° erhitzter Pneumokokkenkulturen Vergiftungserscheinungen und den Tod der Tiere herbeiführen. Die wesentlichsten Symptome der Giftwirkung bestanden in Fieber, Gewichtsabnahme und Diarrhöen; mitunter kam es auch an der Injektionsstelle zu Gangränbildung. Ein Parallelgehen von Toxizität und Virulenz wurde dabei von Mennes nicht beobachtet. Diese Giftwirkungen wurden, ebenso wie ähnliche frühere Versuche von G. & F. Klemperer, durch spezifisches Antiserum zum Teil neutralisiert.

Auch im Tierkörper ist der Nachweis einer Bildung giftiger Stoffe im Verlauf der Pneumokokkeninfektion vielfach versucht worden. Bei den Versuchen von Issaeff, welcher, wie erwähnt, in Kulturfiltraten keine Giftstoffe feststellen konnte, erwiesen sich Filtrate des Blutes infizierter Tiere ebenso wie 2 Stunden bei 58° sterilisiertes Blut oder Peritonealexsudat in Dosen von 1 bis 2 Proz. des Körpergewichts giftig. Auch G. & F. Klemperer vermochten mit Blutserum von infizierten Kaninchen in Dosen von 2 Proz. des Körpergewichtes junge Kaninchen zu töten. Nach F. Klemperer war das Filtrat das frischen Pleuraexsudates eines Hundes für andere Hunde giftig. Die Versuche von Kruse & Pansini, das im Blute infizierter Tiere enthaltene Gift darzustellen, führten zu keinem eindeutigen Erfolg.

Alle diese Versuche erscheinen, ebenso wie die neueren von Wadsworth (vgl. dort weitere Literaturangaben), insofern nicht recht befriedigend, als der Nachweis fehlt, daß die gefundenen Gifte diedieselben sind, die bei spontanen oder experimentellen Pneumokokkeninfektionen die schweren Allgemeinsymptome hervorrufen; bei manchen Versuchen mit Bouillonfiltraten sind auch wohl unspezifische Giftwirkungen durch Peptone usw. nicht ausgeschlossen.

Radziewski hat die Anschauung vertreten, daß bei Pneumokokkenseptikämie (ebenso wie bei anderen progredienten Infektionen) neben der Vermehrung stets ein rapider Zerfall der Bakterien einhergeht, und zwar wies er die massenhafte Auflösung der Pneumokokken im subkutanen Gewebe des Kaninchenohres (bei Färbung mit 1:30 verdünntem Karbolfuchsin, kalt, 1 Stunde lang) nach; er glaubt, daß in den durch die Auflösung der Pneumokokken frei werdenden Giften, die den Endotoxinen R. Pfeiffers entsprechen, die Ursache der schweren Krankheitserscheinungen und des Todes der Tiere zu suchen ist. Lindemann konnte bei seinen nach dieser Richtung ausgeführten Versuchen aber nur in vereinzelten Fällen eine reichliche Auflösung der Pneumokokken im infizierten Kaninchenohr nachweisen; er weist auf die Möglichkeit hin, daß bei der Pneumokokkeninfektion ebenso wie bei andern Septikämien relativ unspezifische Gifte eine Rolle spielen,

die erst durch den Kontakt der Bakterien mit den Körpersäften entstehen (sog. Anaphylatoxin Friedbergers). Abgetötete Pneumokokkenleiber zeigen, obwohl sie im Mäuse- und Kaninchenorganismus in der von Radziewski beschriebenen Weise schnell zerfallen, nach Lindemanns Beobachtung zum mindesten keine starke Endotoxinwirkung. (Die aus 50—100 ccm Bouillonkultur ausgeschleuderten Pneumokokken wurden bei 60° abgetötet und Kaninchen und Mäusen intraperitoneal bzw. subkutan eingespritzt.) Bei Kaninchen und Eseln haben wir öfters recht große Mengen von ausgeschleuderten und abgetöteten Pneumokokken intravenös eingespritzt; so vertrugen Kaninchen intravenös 6 Agarkulturen, andere die aus 500—1000 ccm Bouillonkultur abzentrifugierten Kokken ohne starke Reaktion, und bei einem Esel injizierten wir den Bodensatz aus 9 Liter Bouillonkultur. Auch Kindborg injizierte Kaninchen 6—7 bei 60° abgetötete Agarkulturen intravenös und Kruse & Pansini sahen nach intraperitonealer Einspritzung von 40 ccm lebender Kultur bei Meerschweinchen keine akute Giftwirkung, ebenso wenig Neufeld & Dold bei intravenöser Injektion der aus 90 ccm abzentrifugierten Kokken (natürlich gingen die Meerschweinchen alsbald an der Infektion zugrunde).

Rosenow überließ virulente Pneumokokken der Autolyse in Kochsalzlösung, er fand die ausgelaugten Kokken wenig giftig, dagegen vermochte er durch intravenöse Injektion des Abgusses Kaninchen zu töten; in einer weiteren Arbeit untersuchte derselbe Autor die Giftigkeit der in Kochsalzlösung und Serum enthaltenen Extrakte in verschiedenen Stadien der Autolyse bei intravenöser Injektion an Meerschweinchen und ihre Beziehungen zum Anaphylatoxin.

Sonach läßt sich ein starker Zerfall von Pneumokokken im Sinne Radziewskis bei fortschreitenden, zum Tode führenden Infektionen nicht regelmäßig nachweisen; daß dennoch vielleicht in gewissen Organen ein solcher Zerfall dauernd stattfindet, kann man freilich, wie auch Lindemann hervorhebt, nicht ausschließen. Ebensowenig ist eine starke Giftwirkung der Pneumokokkenleibessubstanzen sichergestellt und andererseits kann man sich nach den Anschauungen von Friedberger, Neufeld & Dold u. a. vorstellen, daß die Septikämieerreger, ohne daß sie sich auflösen, durch den Kontakt mit den Körperflüssigkeiten stark wirkende Gifte entstehen lassen.

Die Frage nach der Entstehung der Giftwirkung bei Pneumokokkeninfektionen läßt sich hiernach zurzeit noch nicht mit Sicherheit beantworten; bekanntlich bestehen ähnliche Schwierigkeiten bei vielen andern, insbesondere bei septikämischen Krankheitserregern.

III. Immunität.

1. Aktive Immunisierung.

Bereits A. Fränkel machte die grundlegende Beobachtung, daß Kaninchen, welche nach kutaner Infektion mit virulenten Kokken zwar schwer aber nicht tödlich erkrankt waren, nach Ueberstehen der Krankheit sich einer erneuten Impfung mit virulenten Pneumokokken gegenüber immun erwiesen. Später ist von zahlreichen Forschern versucht worden, bei Versuchstieren aktive Immunität zu

erzeugen. So versuchte Foà durch Vorbehandlung mit Filtraten von Bouillonkulturen und mit wässerigen Glyzerinauszügen aus pneumokokkenhaltigem Kaninchenblut, Foà & Bordini-Uffreduzzi durch mehrere in 5—7-tägigen Zwischenräumen wiederholte Impfungen mit 3—4 Tage alten in ihrer Virulenz abgeschwächten Pneumokokkenkulturen Versuchstiere gegen eine spätere Impfung mit virulentem Material unempfänglich zu machen. Foà & Scabia bereiteten ferner aus dem bei der Filtration von Pneumokokken-Bouillonkulturen durch Chamberlandfilter erhaltenen Rückstand durch 3-stündige Auslaugung bei 55° mittels 5-proz. wäßriger Glyzerinlösung einen Extrakt, welchen sie Pneumoprotein nannten und zur Immunisierung verwendeten. Außerdem behandelten sie, sowie Foà und Foà & Carbone Pneumokokkenbouillonkulturen bzw. wäßrigen Extrakt aus Organen an Pneumokokkensepsis verendeter Tiere mit Alkohol und schwefelsaurem Ammoniak und benutzten die so gewonnenen Niederschläge zur Immunisierung. Netter verwendete zu diesem Zweck Sputum von Pneumokokken-Rekonvaleszenten, ferner pleuritisches Exsudat und getrocknete Milzstückchen von an Pneumokokkensepsis eingegangenen Tieren.

G. & F. Klemperer konnten auf verschiedene Weise aktive Immunität bei Kaninchen erzeugen. Sie verwendeten teils ebenfalls Sputum, und zwar sowohl rostbraunes vorkritisches auf 60° erwärmtes, wie postkritisches Sputum, sowie Eiter aus metapneumonischen Exsudaten, ferner aber auch durch Erhitzen oder Karbolzusatz abgetötete Pneumokokkenbouillonkulturen; weniger geeignet fanden sie Kulturfiltrate. Sie erhielten die beste Wirkung, wenn die Bouillonkulturen 1—2 Tage bei 41—42° gehalten oder 1—2 Stunden auf 60° erhitzt waren. Außerdem versuchten sie die immunisierende Substanz aus den Pneumokokken in konzentrierter Form darzustellen, indem sie aus Pneumokokkenkulturen Glyzerinauszüge bereiteten. Durch wiederholte Fällung mit Alkohol und Wiederauflösung in Wasser erhielten sie endlich ein gelblich-weißes Pulver, welches sie ebenfalls zur Immunisierung benutzten und als Pneumotoxin bezeichneten, da sie annahmen, daß es das spezifische Gift der Pneumokokken enthielt.

Emmerich und Emmerich & Fawitzki benutzten zur Immunisierung von Kaninchen zunächst Kulturen, welche die Tiere in starken Verdünnungen nur krank machten, ohne aber zu töten; sie konnten die Immunisierung so hoch treiben, daß die Tiere 20—30 ccm höchstvirulenter Kultur intravenös vertrugen. Derartige Tiere bezeichneten sie als „komplett immun".

Kruse & Pansini haben sowohl mit schwach virulenten Pneumokokkenkulturen als auch mit Filtraten aus ganz frischen und aus älteren Bouillonkulturen (auch wenn die Filtrate gekocht waren), ferner mit wässerigen Glyzerinauszügen aus pneumokokkenhaltigem Kaninchenblut Kaninchen gegen mittelgroße Dose hochvirulenter Kulturen immunisieren können. Bonome versuchte mit Kulturfiltraten sowie mit der Milz oder mit Blut von Mäusen zu immunisieren, welche infolge einer Infektion mit abgeschwächten Pneumokokken verendet waren. Auch benutzte er zur Immunisierung von Kaninchen schwach virulente Pneumokokkenkulturen. Bunzl-Federn immunisierte Kaninchen mit erhitztem pneumokokkenhaltigen Blut. Vassale & Montanaro stellten für die Immunisierung einen Glyzerinauszug aus einer hepatisierten menschlichen Lunge her.

Arkharow, Issaeff und Mosny immunisierten mit abgetöteten Pneumokokken, der letztere Autor außerdem mit Bouillonkulturfiltraten sowie mit Mazerationsfiltraten aus Organen von an Pneumokokkeninfektion verendeten Tieren. Belfanti verwendete Filtrate von pneumonischem Sputum. Levy und Steinmetz empfahlen zur Immunisierung durch Karbol abgetötete Pneumokokkenbouillonkulturen.

Mennes behandelte Kaninchen, Ziegen und Pferde zuerst mehrfach mit abgetöteten Bouillonkulturen oder Toxinen, dann aber weiter mit vollvirulenten Kulturen und mit Blut von Kaninchen, die an Pneumokokkensepsis zugrunde gegangen waren; er erzielte offenbar hohe Immunität. Auch M. Wassermann versuchte durch Injektion von virulenten Pneumokokken in sehr kleinen Dosen Immunität zu erzielen.

Alle diese Versuche, auf so verschiedenen Wegen die Forscher dabei auch vorgegangen waren, stimmen darin überein, daß eine erfolgreiche Immunisierung von Tieren gegen die Pneumokokkeninfektion möglich ist; was dagegen die Zeit des Eintritts, die Stärke und Dauer der erreichbaren Immunität, sowie die Frage betrifft, mit welchem Verfahren die besten Ergebnisse erzielt werden können, so weichen bezüglich aller dieser Punkte die Angaben der verschiedenen Experimentatoren oft weit voneinander ab. Dies rührt aber zum großen Teil wohl nur daher, weil der Immunisationseffekt bei Verwendung von totem Material überhaupt unsicher ist; wenigstens haben wir, wenn wir eine Reihe von Kaninchen mit gleichen Mengen derselben abgetöteten Kultur vorbehandelten und mit lebender Kultur nachprüften, sehr ungleiche Ergebnisse gehabt. Daß die verschiedenen Extrakte usw. prinzipiell verschieden wirken, geht aus den zitierten Mitteilungen nicht sicher hervor; es läßt sich offenbar mit jedem Material, das spezifische Leibesstoffe von Pneumokokken enthält, eine gewisse Immunität erzielen. Will man aber die Immunität hochtreiben, so muß man, wie schon Emmerich hervorgehoben hat und wie es nach ihm Mennes und viele andere getan haben, steigende Dosen lebender, hochvirulenter Kulturen einspritzen; nur zur Herstellung einer Grundimmunität bedient man sich der Einspritzung von abgetötetem Material oder nach A. Fränkel, Emmerich u. a. einer mittelstarken Infektion mit lebenden Kokken, sei es, daß man Stämme benutzt, die von Anfang an nur mittlere Virulenz besitzen, oder daß man hochvirulente Kokken auf irgendeine Weise leicht abschwächt.

Nach Neufeld gelingt es bei Kaninchen häufig, durch eine einmalige subkutane oder intravenöse Injektion durch Hitze abgetöteter oder durch Galle aufgelöster virulenter Pneumokokken, die aus Bouillonkulturen ausgeschleudert werden, Grundimmunität zu erzielen; die in den Bouillonkulturen enthaltenen gelösten Stoffe sind offenbar zur Immunisierung nicht notwendig. Auch Vetrano fand eine stark immunisierende Wirkung der durch Galle gelösten Pneumokokken. Bedingung ist dabei, wie von andern Autoren bestätigt wurde, die Benutzung virulenter Pneumokokken. Durch avirulente Stämme wird selbst bei Verwendung großer Dosen (auch von lebender Kultur) keine immunisierende Wirkung ausgelöst (vgl. Neufeld & Rimpau).

Rosenow benutzte zur Immunisierung die der Autolyse in Kochsalzlösung überlassenen und dann abzentrifugierten Reste von viru-

lenten Pneumokokken; er hat diesen aus ausgelaugten Kokken bestehenden Impfstoff, der sich im Kaninchenversuch als ungiftig und immunisatorisch wirksam erwies, auch als „Vaccine" bei menschlichen Erkrankungen benutzt.

Hoke sowie Nunokawa gelang es durch intravenöse Vorbehandlung mit „Aggressinen" Kaninchen gegen die spätere Injektion mit lebender Pneumokokkenkultur zu schützen. Levy und Aoki berichten neuerdings über Immunisierungsversuche mit durch Karbol abgetöteten und mit sensibilisierten Pneumokokken.

Sie gingen dabei im Anschluß an die bekannten Arbeiten von Besredka u. a. in der Weise vor, daß sie die aus 50 ccm Eiereiweißbouillon ausgeschleuderten Pneumokokkenleiber mit 3,0 Pneumokokkenimmunserum versetzten und 3 Stunden bei 37° hielten. Die sensibilisierten Kokken wurden dann auszentrifugiert, gewaschen, in 10 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch Zusatz von 0,5 Proz. Karbolsäure bei 37° abgetötet. Nach einer einmaligen Injektion von 8 ccm derartig sensibilisierter Kokken erwiesen sich die vorbehandelten Kaninchen schon 3 Tage nach der Einspritzung vollkommen immun. Nach Ansicht der Autoren ist auf Grund ihrer Erfahrungen diese Methode der Immunisierung mit nichtsensibilisierten Kokken weit überlegen.

2. Passive Immunisierung.

Die durch die in dem vorstehenden Abschnitt besprochenen Untersuchungen erwiesene Möglichkeit, Tiere aktiv gegen die Infektion mit virulenten Pneumokokken zu immunisieren, gab schon frühzeitig Veranlassung zu Versuchen, normale Tiere passiv durch Einspritzung von Serum gegen Pneumokokkeninfektionen zu schützen. Schon in ihren ersten Mitteilungen haben etwa gleichzeitig G. & F. Klemperer, Foà & Carbone sowie Emmerich & Fawitzki über derartige Versuche berichtet. G. & F. Klemperer ist es gelungen, mit Serum von Kaninchen, welche sie nach ihren oben erwähnten Methoden immunisiert hatten, nicht nur andere Tiere gegen eine Infektion mit Pneumokokken zu schützen, sondern zum Teil auch selbst nach der erfolgten Infektion noch zu retten, wobei die intravenöse Einspritzung des Immunserums sicherer wirkte, als die subkutane Anwendung.

Etwa gleichzeitig berichtet auch Foà über passive Immunisierung mit dem Serum immunisierter Kaninchen, doch waren die Erfolge der von ihm zum Teil in Gemeinschaft mit Carbone und Scabia angestellten Versuche recht unregelmäßig.

Emmerich & Fawitzky erzielten bei Kaninchen und Mäusen durch Injektion von Blutserum oder ausgepreßtem Gewebssaft immunisierter Kaninchen nicht nur eine ausgesprochene Schutzwirkung gegenüber einer gleichzeitigen Impfung mit hochvirulenten Pneumokokken, sondern auch nach vorausgegangener Infektion günstige Heilerfolge. Emmerich hob hervor, daß es darauf ankommt, die serumliefernden Tiere möglichst hoch zu immunisieren, vor allem aber lebende, vollvirulente Kulturen zur Immunisierung zu benutzen. Von Kaninchen, welche die Injektion von 30—50 ccm vollvirulenter Pneumokokkenbouillonkulturen vertragen hatten, gewann er ein Serum, das in der Dosis von 2 ccm Mäuse gegen 0,3 ccm hochvirulenter Kultur schützte.

Mosny sowie Bonome erzielten bei ihren ebenfalls an Kaninchen ausgeführten Versuchen nur negative Erfolge, während Arkharow

sowie Bunzl-Federn Kaninchensera gewannen, die eine gewisse Schutzwirkung besaßen.

Mennes benutzte zur Immunisierung zuerst Toxine, dann lebende hochvirulente Kulturen und gewann spezifische Sera von zweifelloser Heil- und Schutzkraft von Kaninchen, noch bessere jedoch von Ziegen und von einem Pferde. Die Ziegen waren zunächst mit allmählich steigenden Mengen bei 60° abgetöteter Bouillonkulturen, später mit steigenden Dosen Blut von infizierten Kaninchen immunisiert worden und lieferten nach der Injektion von 5 ccm infizierten Blutes ein Serum, von welchem 2 ccm Kaninchen gegen das 100000-fache der einfach tödlichen Pneumokokkendosis schützten. Bei der Immunisierung des Pferdes war Mennes in der Weise vorgegangen, daß er es zunächst ebenfalls mit allmählich von 5 bis auf 20 cm zunehmenden Dosen erhitzter Pneumokokkenbouillonkultur, dann abwechselnd mit lebenden Bouillonkulturen und mit Blut infizierter Kaninchen behandelte; das Pferd erhielt schließlich 1 Liter lebender Pneumokokkenbouillonkultur. Das Serum des Pferdes vermochte in der Dosis von 4 ccm bis hinunter zu 0,5 ccm Kaninchen gegen das 100000-fache der tödlichen Dosis zu schützen. Ebenso überstanden einige Kaninchen, welche mit der 100000-fachen Dosis infiziert waren und 4 Stunden später Serumdosen bis herab zu 1,0 subkutan und 0,5 intravenös erhalten hatten, die Infektion und zeigten um so geringere Krankheitserscheinungen, je größer die injizierte Dosis des Serums war. Das Serum besaß auch antitoxische Eigenschaften. Kaninchen, welche mit Bouillonkulturfiltraten und Serum behandelt wurden, zeigten keine nachweisbare Störung in ihrem Befinden, während die Kontrolltiere unter chronischen Vergiftungserscheinungen erkrankten.

Während Washbourn & Eyre mit Kaninchenserum unsichere Resultate hatten, erhielt Washbourn von einem Pferde, welches er zuerst mit abgetöteten und später subkutan mit lebenden Agar- und Bouillonkulturen (bis zu 200 ccm) vorbehandelt hatte, ein Serum, das noch in der Menge von 0,03 mit der 10-fach tödlichen Dosis gemischt, bei intraperitonealer Einspritzung Kaninchen schützte (während Normalserum nur gegen die einfach tödliche Dosis schützte); dieselbe Dosis, ebenfalls mit der 10-fachen Dosis letalis gemischt, schützte auch Mäuse bei subkutaner Injektion. Dosen von 2,0 vermochten infizierte Kaninchen noch 5—6 Stunden nach der Infektion zu heilen. Washbourn entnahm das Serum erst 5 Monate nach der letzten Injektion; er fand einmal bei Entnahme nach einem Monat (wobei sich allerdings im Anschluß an die letzte Einspritzung ein Abszeß gebildet hatte) noch lebende Kokken im Blut.

Ebenso ist es Pane gelungen, durch Vorbehandlung mit einem hochvirulenten Pneumokokkenstamm, von welchem $^1/_{20\,000\,000}$ ccm 24-stündiger Bouillonkultur Kaninchen innerhalb einiger Tage tötete, nicht nur von Kaninchen, sondern auch von einer Kuh und von einem Esel gut wirksame Sera zu erhalten, deren Schutz- und Heilkraft er in verschiedenen Versuchsreihen an Kaninchen eingehender verglichen hat. Bei Heilversuchen mit intravenöser Zuführung der Sera entfaltete das Eselserum die stärkste Heilwirkung, da 0,75 ccm desselben genügten, um Kaninchen, welche mit der 20-fach tödlichen Dosis infiziert waren, noch $^1/_2$—1 Stunde nach erfolgter Infektion zu retten, während von dem Kaninchenserum 1,0 und von dem Kuhserum 1,5 ccm gegeben werden mußten, um denselben Effekt

zu erzielen. Selbst noch 6 Stunden nach erfolgter Infektion gelang es mit allen 3 Seris die Versuchstiere zu retten, wenn jeweils die 3-fach größere Serummenge gegeben wurde wie bei den vorerwähnten Versuchen. Bei subkutaner Anwendung war die Serumwirkung erheblich schwächer; bei dieser Versuchsanordnung zeigte ferner das Kaninchenserum eine verhältnismäßig stärkere Wirkung als das Esel- und Kuhserum, was nach Pane darauf beruht, daß das gleichartige Kaninchenserum im Unterhautzellgewebe der Kaninchen schneller resorbiert wird als fremdes Serum.

Kindborg behandelte Hammel subkutan zuerst mit abgetöteten, dann mit lebenden, hochvirulenten Pneumokokken und erhielt ein Serum, von dem Dosen zwischen 0,01—0,5 Mäuse gegen $^1/_{100}$ Oese. ein hohes Multiplum der tödlichen Dosis seiner Kultur schützte. Kindborg fand aber, daß dieser Schutz sich ausschließlich auf den homologen Pneumokokkenstamm beschränkt; auf diesen Punkt, in welchem die Beobachtung des Autors mit den unsrigen und denen vieler anderer in Widerspruch stehen, werden wir noch ausführlicher zurückkommen.

Levy & Aoki haben neuerdings von Hunden durch Behandlung mit karbolversetzten Bouillonkulturen ein Serum gewonnen, das bei Kaninchen in Mengen von 10—30 ccm Schutz- und Heilwirkungen zeigte.

Nachdem bereits Emmerich u. a. neben dem Serum auch Preßsäfte von Organen immunisierter Tiere versucht hatten, hat neuerdings Heim aus dem Muskelfleisch durch Fermentation Pneumokokkenantikörper gewonnen; ob einer „Zytotherapie" mit diesen Extrakten besondere Vorteile zukommen, bleibt abzuwarten.

Weitere Versuche von Römer, Tizzoni & Panichi, Neufeld & Händel u. a., die hauptsächlich die Frage der Serotherapie beim Menschen im Auge hatten, werden unten besprochen werden.

3. Die Pneumokokkenantikörper.

G. & F. Klemperer haben angenommen, daß die Wirkung des von ihnen hergestellten Serums auf einem antitoxischen Antikörper (Antipneumotoxin) beruhe, welcher das von den Pneumokokken gebildete „Pneumotoxin" paralysiere. Foà vertrat ursprünglich dieselbe Anschauung und auch Mosny glaubte, daß dem Pneumokokkenserum eine „toxinizide" Eigenschaft zukomme. Später änderte allerdings Foà seine Ansicht und sprach sich dahin aus, daß die Ursache der Immunität bei der Pneumokokkeninfektion nicht in dem Vorhandensein einer irgendwie bakterienschädigenden Substanz im Blutserum zu suchen sei, sondern in einer gesteigerten Widerstandsfähigkeit der Gewebe. Huber & Blumenthal nahmen ebenfalls an, daß im Blute von Pneumokokkenrekonvaleszenten spezifisch antitoxische Stoffe enthalten seien. Ebenso sprachen sich Tizzoni & Panichi für die Ansicht aus, daß das Pneumokokkenserum eine antitoxische Wirkung ausübt, dabei nahmen sie außerdem an, daß die Kokken im immunisierten Tier eine dauernde Virulenzabschwächung erleiden und dann allmählich in allerdings sehr langer Zeit unter der Wirkung der natürlichen Zerstörungskräfte des Organismus vernichtet werden.

Im Gegensatz zu dieser Annahme einer giftneutralisierenden Wirkung des Pneumokokkenserums wurde von Bonome, Roger sowie von

Kruse & Pansini die Wirkung des Serums als eine bakterizide erklärt. Nach Bonome beruht die Immunität auf einer Erhöhung der natürlichen, bakteriziden Kräfte des Blutes. Roger stützt seine Annahme auf die von ihm gemachte Beobachtung, daß die Pneumokokken sich weniger reichlich im Serum immunisierter als in dem normaler Tiere entwickeln, ebenso nimmt nach Kruse & Pansini die Keimzahl der in das Serum immunisierter Tiere ausgesäten Pneumokokken unter dem bakteriziden Einfluß des Serums rasch ab. Nach Emmerich beruht die Wirkung des Immunserums ebenfalls auf der Vernichtung der Infektionserreger durch eine im Blut gelöste antibakterielle Substanz. Die antibakterielle Substanz („Immunproteid") sollte nach der Anschauung dieses Autors durch Verbindung des Globulins des Blutes mit einem von den Bakterien ausgeschiedenen oder in deren Leibessubstanz enthaltenen Bakteriengifte entstehen.

Römer erklärte zuerst das Pneumokokkenserum gleichfalls für ein bakterizides und nahm an, daß seine Wirkung auf dem Gehalt von bakteriziden Ambozeptoren beruhe. Er glaubt in Versuchen in vitro, sowie an Mäusen Anhaltspunkte für eine Komplettierung des Immunstoffes durch frisches Normalserum zu finden; z. B. sollte frisches Hammelserum die Immunkörper des Kaninchen- und Eselserums, nicht die des Kalbes, Pferdeserum wiederum die des Kälber-, aber nicht des Kaninchenserums komplettieren. Dementsprechend sah Römer eine Hauptschwierigkeit der Serumbehandlung in dem Mangel an passenden Komplementen in dem zu schützenden Organismus.

Spätere Versuche führten aber Römer zu der Ueberzeugung, „daß das Pneumokokkenserum weder ein bakterizides noch ein bakteriotropes sein kann"; vermutlich sei es ein antitoxisches. M. Wassermann neigte zu der Auffassung, daß es sich bei der Wirkung des Pneumokokkenserums im wesentlichen um bakterizide Stoffe handele. Er suchte die Bildungsstätte der Schutzstoffe im infizierten Organismus im Tierexperiment bei Kaninchen und Mäusen nachzuweisen und stellte fest, daß die Schutzwirkung des Knochenmarks bei immunisierten Kaninchen die Wirkung des Serums um das $2^1/_2$-fache übertraf; insbesondere fanden sich die Schutzkörper im Anfangsstadium der Antikörperbildung hauptsächlich im Knochenmark.

Gegenüber diesen Anschauungen ist von Isaeff in einer in Metschnikoffs Laboratorium entstandenen Arbeit die Ansicht begründet worden, daß das Pneumokokkenserum weder eine bakterizide noch eine antitoxische Wirkung besitzt, sondern daß es die Leukocyten derart stimuliere, daß sie die Infektionserreger durch Phagocytose vernichten. Pane steht ebenfalls auf dem Standpunkt, daß die Leukocyten an dem Zustandekommen der Pneumokokkenimmunität, und zwar in der Weise beteiligt sind, daß die Leukocyten des immunen Tieres eine Substanz ausscheiden, welche die schützende Wirkung ausübt.

Einen wichtigen Fortschritt brachten die Versuche von Mennes. Mennes, ein Schüler von Denys, bediente sich der von Denys & Leclef bei Streptokokken angewandten Versuchsanordnung, indem er im Reagenzglase Pneumokokken mit Leukocyten normaler oder immuner Tiere zusammen brachte und teils das zugehörige Immunserum, teils normales Serum zusetzte. Er konnte dabei feststellen, daß die Leukocyten bei Gegenwart von Normalserum die Pneumokokken, wenn sie mit ihnen auch in engste Berührung kamen, nicht aufnahmen,

während bei Zusatz von Immunserum eine äußerst lebhafte Phagocytose einsetzte. Der Autor spricht sich deshalb dahin aus, daß das primäre immunisierende Element das Serum ist und nicht die Leukocyten. Nach seiner Auffassung ist die Immunität durch eine Modifikation des Serums bedingt, welche die Aufnahme der Pneumokokken durch die Leukocyten bewirkt. Daneben wies Mennes auch eine antitoxische Wirkung seines Serums nach.

Huber hat die Versuche von Mennes bei Verwendung von menschlichen Leukocyten bestätigt und zugleich die Beobachtung gemacht, daß auch in normalem Serum Phagocytose stattfand, aber nur gegenüber avirulenten Pneumokokken. Neufeld & Rimpau haben bei ihren Versuchen über den Mechanismus der Pneumokokkenimmunität zunächst festgestellt, daß hochwirksame Pneumokokkensera im Plattenversuch weder in frischem Zustande noch bei Zusatz von Komplement eine Abtötung der Pneumokokken bewirkten, und daß sich auch bei mikroskopischer Beobachtung eine Auflösung der Kokken nicht nachweisen ließ. Ebenso sahen sie auch in der Bauchhöhle von Mäusen unter der Wirkung des Immunserums keine Auflösung der Pneumokokken eintreten, wohl aber beobachteten sie eine Aufnahme durch Freßzellen. Unter Benutzung der von Mennes angewandten Versuchsanordnung konnten sie die von diesem Autor erhaltenen Ergebnisse bestätigen und zugleich den Nachweis erbringen, daß das Immunserum nicht auf die Leukocyten, sondern auf die Pneumokokken eine besondere „bakteriotrope" Wirkung ausübt. Brachten sie Leukocyten, welche zuerst 20 Minuten bei 37° in spezifischem Serum gehalten und darauf abzentrifugiert waren, mit Pneumokokken zusammen, so blieb jede Phagocytose aus, war dagegen der Versuch in der Weise angestellt, daß Bakterien, welche zuvor der Wirkung des Immunserums ausgesetzt und nach dem Abzentrifugieren sorgfältig gewaschen waren, mit normalem Serum und unbehandelten Leukocyten versetzt wurden, so trat lebhafte Phagocytose ein. Ueber die Methodik der Phagocytoseversuche und die dabei zu beachtenden Kautelen vgl. den Abschnitt „Opsonine und Bakteriotropine" dieses Handbuchs; speziell beim Pneumokokkenserum treten bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung häufig Hemmungserscheinungen auf, die die Beurteilung erschweren (Ungermann, Bürgers). Eine Phagocytose eines virulenten Stammes durch spezifisches Serum zeigt die Abbildung 3 der beigefügten Tafel. Es zeigte sich ferner, daß bei diesen Vorgängen die Komplemente des Serums keine Rolle spielen, und daß auch abgetötete Kokken erst dann aufgenommen werden, wenn sie der Einwirkung des spezifischen Serums ausgesetzt worden sind.

Von Römer ist in der Folge die bakteriotrope Wirkung des Pneumokokkenserums bestritten worden. Er behauptete, daß bei der durch die Serumbehandlung bewirkten Heilung des Ulcus serpens die Phagocytose keine Rolle spiele. Das spezifische ebenso wie das normale Serum enthalte nur gegen avirulente Pneumokokken phagocytäre Stoffe, die thermolabil und mit den Komplementen identisch seien. Im Meerschweinchenorganismus sah Römer unter dem Einfluß seiner Sera keine Phagocytose eintreten.

Gegenüber diesen Einwänden Römers wurde von Neufeld und von Ungermann darauf hingewiesen, daß sie mit Proben von Römers eigenem Serum eine ausgezeichnete spezifische Phagocytose gegen-

über maximal virulenten Pneumokokken erhalten haben, sobald nämlich das Serum im Tierversuch einen hohen Schutzwert zeigte. Eine andere Probe des Römerschen Serums bewirkte allerdings keine Phagocytose, versagte aber auch im Tierversuch. Bei vergleichenden Untersuchungen über die Schutzwirkung des Pneumokokkenserums im Mäuseversuch, über die Tropinwirkung desselben im Reagenzglasversuch und über die phagocytosebefördernde Wirkung im Tierkörper konnte Ungermann nachweisen, daß bei den Pneumokokkenseris alle drei Wirkungen vollkommen parallel gehen; dabei wurde die Tropinwirkung des Serums durch Komplementzusatz nicht sichtlich verstärkt. Auch die Untersuchungen Schneiders über die Wirkungsweise des Pneumokokkenserums bestätigten die Ansicht, daß die Wirkung des Pneumokokkenserums auf seinen spezifischen Tropinen beruht; der Autor sah sowohl in vitro wie im Meerschweinchenperitoneum entsprechend dem Gehalt eines Serums an Schutzstoffen eine Phagocytose von virulenten Pneumokokken eintreten. In vergleichenden quantitativen Versuchen sah Schneider eine Parallelität des Tropingehaltes und der Schutzwirkung der Immunsera. Auch wir haben uns sehr häufig davon überzeugt, daß im Gegensatz zu Römers Angaben die spezifische Phagocytose in der Bauchhöhle von Meerschweinchen aufs deutlichste zu beobachten ist, sofern man nur wirksame Immunsera benutzt. Ebenso spricht sich Bürgers in diesem Sinne aus, doch wird nach diesem Autor die Wirkung des Pneumokokkenserums durch Komplementzusatz verstärkt.

Hiernach darf man wohl die phagocytosebefördernden Antistoffe des Pneumokokkenimmunserums als die einzigen bezeichnen, deren wesentliche Bedeutung für die Immunität sichergestellt ist; wir möchten in ihnen die eigentlichen Träger der spezifischen Wirkung des Serums sehen. Damit ist nicht ausgeschlossen, daß auch noch andere Stoffe bei der erworbenen Immunität mit beteiligt sind, ein sicherer Beweis für die Mitwirkung solcher Stoffe scheint uns aber nicht geliefert zu sein. Die beobachtete Entwickelungshemmung im Immunserum beruht wohl mindestens zum größten Teil auf Agglutinationserscheinungen (s. unten), außerdem wurde sie meist nur in konzentriertem Serum gefunden. Daß die Sera von Klemperer, Mennes u. a. Antitoxine enthalten haben, wenn auch offenbar nur in geringen Mengen, dürfen wir wohl als erwiesen ansehen; wir haben aber keinen Anhaltspunkt dafür, daß die betreffenden Toxine bei der Pneumokokkeninfektion und die Antitoxine bei der Schutz- und Heilwirkung des Serums eine Rolle spielen.

Die erörterten Fragen sind auch praktisch von Bedeutung. So hat Römer auf Grund theoretischer Vorstellungen sich bemüht, Immunsera zu gewinnen, deren „Ambozeptoren“ durch Menschenserum gut komplettiert würden; andererseits hat man noch neuerdings (Tizzoni & Panichi) den Schlüssel der Serumtherapie in der Gewinnung „des Pneumokokkentoxins“ gesucht.

4. Typische und atypische Pneumokokken. Frage der Polyvalenz der Sera.

Nachdem Banti, Foà, Bonome, Kruse & Pansini in bezug auf das kulturelle und pathogene Verhalten verschiedene Varietäten von Pneumokokken unterschieden hatten, gaben Eyre & Washbourn an,

daß auch in immunisatorischer Hinsicht gewisse Unterschiede bestehen: sie fanden, daß ein Immunserum, das gegen mehrere Pneumokokkenstämme schützte, einem anderen gegenüber versagte. Bezançon & Griffon beschrieben, daß die Agglutinine, die sie im Serum von Pneumonierekonvaleszenten nachwiesen, oft nur auf den homologen, nicht aber auf fremde Stämme wirkten. Kindborg vertritt den extremen Standpunkt, daß die Pneumokokkenantikörper, sowohl Agglutinin wie Schutzstoffe, ausschließlich gegen den zur Immunisierung benutzten Stamm gerichtet sind; seine hochwertigen Immunsera verhielten sich jedem fremden Stamm gegenüber völlig wie Normalsera. Der Autor sieht hierin den Grund für den Mißerfolg der Heilsera bei Pneumonie.

Kindborg immunisierte Kaninchen durch einmalige intravenöse Injektion von großen Mengen abgetöteter Agarkulturen verschiedener Herkunft; das Serum agglutinierte die homologen Stämme noch in Verdünnungen 1:250 bis 1:1000, eine Reihe heterologer Stämme (sowohl aus Pneumonie wie aus normalem Speichel) höchstens bis 1:10.

Von Hammeln erhielt der Autor nach längerer subkutaner Behandlung zuerst mit toten, dann mit lebenden Kulturen Sera, die den homologen Stamm bis 1:100000 agglutinierten; 8 heterologe Stämme wurden höchstens bis 1:50 (weniger als durch Normalhammelserum) beeinflußt. Dieses Hammelserum wurde auch im Schutzversuch an Mäusen geprüft: es schützte gegen den homologen Stamm in Dosen bis 0,01 herab, gegen fremde Stämme gar nicht. Derartige Ergebnisse sind von keinem anderen Autor berichtet worden. Bemerkt sei, daß Kindborg durchweg offenbar mit gut virulenten und in ihrer Virulenz genau kontrollierten Stämmen gearbeitet hat; alle Stämme des Autors hatten übrigens eine Reihe von Mäusepassagen durchgemacht. Bei den Kaninchenversuchen kommt vielleicht die besondere Art der Vorbehandlung in Betracht (einmalige Einspritzung abgetöteter Kultur in großen Mengen).

Aus den Versuchen der meisten Autoren, die mit verschiedenen Pneumokokkenstämmen gearbeitet haben, geht mit Sicherheit hervor, daß eine so weitgehende immunisatorische Verschiedenheit der einzelnen Stämme zum mindesten nicht die Regel ist und daß ein hochwertiges Serum auch gegen eine Anzahl fremder Stämme schützt. Die sorgfältigen Versuche Mennes zeigen, daß in dieser Hinsicht auch zwischen Pneumokokkenkulturen, die aus Pneumonien und solchen, die aus einer normalen Mundhöhle stammen, kein prinzipieller Gegensatz besteht.

Römer teilt mit, daß gewisse Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen in immunisatorischer Hinsicht bestehen und stellt deswegen durch Benutzung verschiedener Kulturen ein „polyvalentes" Serum zu Heilzwecken her. Die Tabellen, die Römer auf S. 181f. seines Buches „Experimentelle und klinische Grundlagen für die Serumtherapie des Ulcus serpens" zum Beweise dafür mitteilt, zeigen allerdings nur sehr geringe Differenzen der Serumwirkung gegen verschiedene Kulturen, Differenzen, die unseres Erachtens, zumal die einzelnen Stämme noch dazu ganz verschieden virulent waren und die Versuche sich daher überhaupt nicht so einfach vergleichen lassen, durchaus innerhalb der Fehlerquellen liegen. In dem ersten Versuch schwankte die kleinste schützende Serummenge zwischen 0,004 und 0,01, im zweiten zwischen 0,01 und 0,04. Zusammenfassend sagt Römer, daß sämtliche 60 von ihm geprüften, aus Ulcus serpens isolierten Pneumokokkenstämme durch sein Serum mehr oder weniger beeinflußt wurden.

Landmann teilt mit, daß er noch nie einen Pneumokokkenstamm gefunden habe, der durch sein (von der Merckschen Fabrik ausgegebenes) Serum nicht beeinflußt worden wäre.

Unsere Erfahrungen, die sich nur auf virulente Pneumokokken beziehen, die von Pneumonien gezüchtet sind, stimmen weder mit denen von Kindborg, noch mit denen von Römer und Landmann ganz überein. Wir fanden, daß hochwertige Kaninchen-, Esel- und Pferdesera, die durch Immunisierung mit einem Pneumokokkenstamm hergestellt waren, gegen die meisten anderen hochvirulenten Stämme etwa ebenso gut schützten wie gegen den eigenen Stamm, daß es aber andere von uns als „atypisch" bezeichnete Stämme gibt, die, ohne sich sonst irgendwie zu unterscheiden, durch dasselbe Serum gar nicht beeinflußt werden. Wenigstens ist das nicht der Fall bei unserer unten beschriebenen Methode der Serumprüfung mit größeren Kulturmengen; ob bei Prüfung gegen ganz kleine Infektionsdosen ein gewisses Uebergreifen der Antikörper stattfindet, mag dahingestellt sein. Nun prüften wir das Römersche und Landmannsche Serum mit diesen atypischen Kulturen und da zeigte sich, daß die genannten Sera gegen diese Stämme genau so wenig Schutz gewährten, wie unsere mit einem einzigen Stamme hergestellten Sera. Diese Sera sind also gar nicht polyvalent; sie sind zwar mit verschiedenen Stämmen gewonnen, aber offenbar mit Stämmen desselben Typus. Ein Beispiel einer solchen Serumprüfung findet sich in der unten folgenden Tabelle (Serum Merck 1910). Nur einmal fanden wir eine Probe von Römerschem (Höchster) Serum, die einen nicht sehr starken, aber ganz deutlichen Schutz gegen einen atypischen Stamm gewährte: Dieses Serum hatte dafür aber keinen Einfluß auf die gewöhnlichen, typischen Pneumokokken (vgl. Tabelle). Hieraus geht hervor, daß man durch Immunisierung mit einer Reihe beliebiger Pneumokokkenstämme nicht ein wirklich polyvalentes Serum erhält; natürlich führt diese Methode auch leicht zu Verlusten, wenn man, ohne es zu wissen, einem Tier plötzlich größere Mengen eines Pneumococcus injiziert, der einem andern Typus angehört, wie die vorher benutzten Stämme.

An sich läßt sich mit den atypischen Stämmen anscheinend ebenso gut immunisieren, wie mit den typischen; man erhält dann wiederum Sera, die nur den betreffenden atypischen bzw. solche fremde Stämme, die in dieselbe Gruppe gehören, beeinflussen. Auch von Rekonvaleszenten, die nach einer durch einen atypischen Stamm verursachten Pneumonie kritisch entfiebert waren, haben wir Sera erhalten, die ausschließlich auf diesen Stamm wirkten.

Unsere weiteren Untersuchungen haben gezeigt, daß es nicht nur eine, sondern mehrere Gruppen atypischer Pneumokokkenstämme gibt; außer der oben erwähnten, nicht ganz selten vorkommenden ersten Varietät fanden wir noch zwei andere Stämme (Br. und Gössl der folgenden Tabelle), die jeder für sich eine eigene, offenbar seltene, Gruppe bilden, indem sie sich immunisatorisch sowohl untereinander, wie von allen anderen Stämmen unterschieden. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß sich bei weiteren Untersuchungen noch mehr solcher Gruppen finden werden.

Erwähnt sei, daß nach unseren Versuchen die Agglutinationswirkung der Immunsera sich ebenso wie ihre Schutzwirkung nur auf Angehörige desselben Typus zu erstrecken scheint.

Bei sehr zahlreichen Tierpassagen und jahrelanger Aufbewahrung unserer Stämme hat sich der Typus derselben in keiner Weise verändert; eine Aenderung des Rezeptorenapparates tritt also in dieser Hinsicht nicht ein.

Als Beispiel für die verschiedene Wirkung der Immunsera auf typische und atypische Pneumokokkenstämme möge die folgende Tabelle dienen. Dieselbe ist aus mehreren Einzelversuchen zusammengestellt (vgl. Neufeld & Händel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 34, S. 166 u. 293).

Pneum. I ist einer unserer typischen Stämme, Pneum. „Franz" der Vertreter der nach unseren bisherigen Erfahrungen relativ häufigsten atypischen Varietät; die Stämme Br. und Gössl., denen gegenüber nicht alle Sera ausgewertet wurden, sind uns bisher nur je einmal begegnet. Von den 3 Patienten, deren Sera in der Tabelle aufgeführt sind, war die Pneumonie bei H. durch einen typischen Pneumococcus bedingt, bei Ma. durch einen atypischen von der Gruppe „Franz", bei Gössl. durch einen atypischen Stamm, der, wie soeben erwähnt, bisher für sich allein steht.

Tabelle.

Prüfung verschiedener Pneumokokkensera gegenüber Stämmen von 4 verschiedenen Typen.

Je 0,2 Serum wird Mäusen intraperitoneal injiziert, die Kultur 2—3 Stunden später ebenfalls intraperitoneal.

Abschluß der Beobachtung nach 14 Tagen.

Pneumokokkenstamm und Dosis	Monovalente Tiersera		Sogenannte „polyvalente" Tiersera		Rekonvaleszenten-Sera		
	Eselserum (Stamm I)	Kanin.-Serum (Stamm „Franz")	Merckscches Serum (1910)	Höchster Serum (1910)	H. (Erreger typisch)	Ma. (Erreger atypisch)	Gössl. (Erreger atypisch)
0,1 Pneum. I	0	+	0	+	+	+	+
0,01 „	0	+	0	+	+	+	+
0,001 „	0	+	0	+	0	+	+
0,0001 „	0	+	0	+	0	+	+
0,1 Pneum. Franz	+	0	+	+	+	0	+
0,01 „	+	0	+	0*)	+	0	+
0,001 „	+	0	+	0*)	+	0	+
0,0001 „	+	0	+	0	+	0	+
0,1 Pneum. Br.	+	+	+	.	.	.	+
0,01 „	+	+	+	.	.	.	+
0,001 „	+	+	+	.	.	.	+
0,0001 „	+	+	+	.	.	.	+
0,1 Pneum. Gössl.	+	+	+	.	.	.	+
0,01 „	+	+	+	.	.	.	0
0,001 „	+	+	+	.	.	.	0
0,0001 „	+	+	+	.	.	.	0

+ Mäuse eingegangen. 0 Mäuse überleben. 0*) nachträglich nach 6—7 Tagen eingegangen.

Da wir in manchen Versuchen durch ein heterologes Serum eine gewisse Verzögerung des Todes sahen, so wurde neuerdings ein besonders hochwertiges, mit Pneumococcus I gewonnenes Serum, daraufhin geprüft, ob sich vielleicht hier ein Uebergreifen auf atypische Stämme bemerkbar macht. Aus dem nachstehenden (unveröffentlichten) Protokoll geht hervor, daß eine nennenswerte Beeinflussung des atypischen Stammes Franz auch durch sehr hochwertige heterologe Sera nicht stattfindet; auch das 30-fache der gegen den

homologem Stamm schützenden Dosis hat auf den atypischen Stamm gar keine Wirkung.

Tabelle.

Prüfung eines hochwertigen „typischen" Pneumokokkenserums gegen einen typischen und einen atypischen Stamm.
Serum und Kultur werden, im Abstande von 2 Stunden, Mäusen intraperitoneal injiziert.
Abschluß der Beobachtung nach 48 Stunden.

Serumdosis	Kulturdosis	Stamm I	Stamm Franz
0,1	0,01	.	+
0,1	0,001	.	+
0,1	0,0001	.	+
0,03	0,01	0	+
0,03	0,001	0	+
0,03	0,0001	0	+
0,01	0,01	0	.
0,01	0,001	0	.
0,01	0,0001	0	.
0,003	0,01	0	.
0,003	0,001	0	.
0,003	0,0001	0	.

5. Die Wertbestimmung des Immunserums und die quantitativen Verhältnisse bei der Serumwirkung.

Bereits in dem vorhergehenden Abschnitt über Serumgewinnung haben wir Angaben über die Versuche gemacht, in denen Klemperer, Emmerich, Pane, Washbourn, Mennes, Kindborg die Wirksamkeit ihrer Sera an Mäusen bzw. Kaninchen geprüft haben; weitere Angaben finden sich in dem Abschnitt über Serumtherapie.

Als Methode zur Wertbestimmung des zu Heilversuchen am Menschen bestimmten Serums hat Landmann im Jahre 1908 eine Prüfung an Mäusen vorgeschlagen; kleine Serummengen (0,00025 bis 0,0005) sollten dabei gegen kleinste Kulturdosen (10-fach tödliche Menge) schützen. Die von Neufeld & Händel damals geprüften Proben des Landmannschen (Merckschen) Serums zeigten jedoch in diesen Dosen überhaupt keinen Schutzwert.

Römer hat früher die Ansicht vertreten, daß eine Prüfung des Pneumokokkenserums (bzw. der für die Heilwirkung am Menschen in Betracht kommenden Antistoffe des Serums) im Tierversuch überhaupt nicht möglich sei; er versuchte daher die Prüfung am Menschen vorzunehmen. Später ist Römer ebenfalls zur Prüfung an Mäusen übergegangen, und zwar wurde in einigen von ihm mitgeteilten Protokollen die Auswertung der Sera gleichfalls gegen kleine Multipla der tödlichen Infektionsdosis vorgenommen.

Wir haben im Gegensatz dazu, wie es von Neufeld schon 1903 für die Prüfung des Streptokokken- und Pneumokokkenserums angegeben wurde, die Prüfung, zu der wir ebenfalls Mäuse verwendeten, nicht mit kleinen, sondern mit großen und mittleren Kulturmengen vorgenommen, und zwar in der Regel mit Mengen von 0,1 fallend bis 0,0001 (tödliche Dosis 0,000 000 1—0,000 001). Die Untersuchungen von Neufeld & Händel und Ungermann &

Kandiba zeigen, daß bei dem Pneumokokkenserum (und ebenso bei anderen, gegen septikämische Infektionserreger gerichteten Sera) ein gewisser Schwellenwert existiert, „indem bei einem bestimmten Verhältnis der Serummenge zum Körpergewicht — einem Verhältnis, das bei verschiedenen Tierarten annähernd zahlenmäßig das gleiche zu sein scheint — die Wirkung der Sera sehr bald einen gewissen Höhepunkt erreicht. Oberhalb desselben schützt das Serum auch gegen sehr große Multipla, zuweilen bis annähernd zum Millionfachen der einfach tödlichen Dosis, während unterhalb desselben bei Verringerung der Serummenge die Schutzwirkung schnell absinkt und bald fast völlig erlischt."

Ein Beispiel hierfür gibt die nachstehende Tabelle, welche aus einigen früher von uns (Neufeld & Händel, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte, Bd. 34, S. 177 f.) publizierten Versuchen zusammengestellt ist. Sie zeigt, welche Schutzwirkung fallende Serummengen bei der Maus entfalten.

Tabelle.

Schutzwirkung des Pneumokokkenserums (Pferd II) bei Mäusen.

Menge des Serums ccm	Menge der Pneumokokken-bouillonkultur ccm	Anzahl der Versuchs-mäuse	Davon		Prozentzahl der geretteten Tiere Proz.
			leben	sind tot	
0,2	0,1	2	2	—	100
0,2	0,01	2	2	—	
0.2	0,001	2	2	—	
0,2	0,000 1	2	2	—	
0,02	0,01	4	—	4	0
0,02	0,001	4	2	2	50
0,02	0,000 1	5	1	4	20
0,02	0,000 01	2	1	1	50
0,02	0,000 001	3	1	2	33
0,002	0,001	2	—	2	0
0,002	0,000 1	3	—	3	0
0,002	0,000 01	2	—	2	0
0,002	0,000 001	3	—	3	0

Während also 0,2 ccm des Pneumokokkenserums gegen die große Dosis von 0,1 ccm der Pneumokokkenkultur, das mindestens 100 000-fache Multiplum der kleinsten tödlichen Dosis, mit Sicherheit schützt, leistet die 10-fach kleinere Serummenge gegenüber der 10-fach kleineren Kulturdosis überhaupt keine Schutzwirkung; sie schützt aber auch gegen sehr viel kleinere Kulturmengen nur unvollkommen und dabei ganz unregelmäßig. Der hundertste Teil der gut wirksamen Serumquantität schützt überhaupt nicht mehr, auch nicht gegen Mengen, die wenig über der kleinsten tödlichen Dosis liegen. Im Organismus der Maus wirkt das Pneumokokkenserum somit keineswegs nach dem Gesetz der multiplen Proportionen; die zum Schutz erforderlichen Serummengen steigen bzw. fallen sehr viel langsamer als die Kulturdosen.

Das in den vorstehenden Versuchen benutzte Pferdeserum ist nicht besonders hochwertig. Daß sich bedeutend stärkere Sera gewinnen lassen, zeigen die folgenden Tabellen; sie betreffen die Prüfung von 3 Proben des vom Sächsischen Serumwerk in Dresden auf

unsere Veranlassung zu therapeutischen Versuchen hergestellten Serums (Proben R. I, II, III); daneben wurden 2 geringwertigere Proben (Esel I und Pferd S.) geprüft.

Technik der Serumprüfung. Die Prüfung wird an Mäusen von etwa 18—20 g vorgenommen. Die Serumverdünnung — in 0,2 Flüssigkeit — wird intraperitoneal, die Kultur (24-stündige unmittelbar aus dem Mäusekörper gezüchtete Kultur in Serumbouillon), deren Verdünnungen stets ad 0,2 aufgefüllt werden, 2—3 Stunden später ebenfalls intraperitoneal eingespritzt. Wir haben diese Versuchsanordnung als die zweckmäßigste erprobt; es macht jedoch nur wenig Unterschied aus, ob man statt dessen z. B., wie wir früher meist taten, das Serum 24 Stunden vor der Infektion subkutan injiziert.

Für unbedingt erforderlich halten wir die Benutzung ganz hochvirulenter Kulturen zur Serumimpfung. Werte, die man mit Kulturen von wechselnder Virulenz erhält, lassen sich wohl nicht miteinander vergleichen; keinesfalls darf man dabei schematisch nach einem soundso vielfachen Multiplum der tödlichen Dosis rechnen (vgl. auch die neuen Erfahrungen Aronsons am Streptokokkenserum).

Aus praktischen Gründen muß man einen bestimmten Tag als Abschluß der Serumprüfung festsetzen; früher haben wir dazu den 7.—10. Tag gewählt, später haben wir die Beobachtungszeit auf 3—4 Tage abgekürzt. Da es sich, wie unten noch ausgeführt wird, immer nur um Vergleichswerte handelt, so ist die Beobachtungszeit nicht von prinzipieller Wichtigkeit; in der nachstehenden Tabelle (S. 550) ist die Beobachtung nach 48 Stunden abgeschlossen worden.

In der Tabelle sind 3 verschiedene Versuche zusammengefaßt. Im ersten Versuch ist das Pferdeserum R. II zusammen mit der Probe R. I in doppelten Reihen geprüft; die bereits mehrfach von uns untersuchte Probe R. I dient dabei als Standardserum. Es ergibt sich, daß das Serum R. II den anderen mindestens gleichkommt: beide haben in der Dosis 0,01 noch hohen Schutzwert.

In Versuch 2 sind zwei hochwertige Serumproben des Pferdes R. miteinander, in Versuch 3 eine dieser Proben mit zwei anderen schwächeren Immunsera (von Pferd S. und Esel I) verglichen. Diese letzteren Sera wirken in der Menge von 0,2 sehr gut, dagegen bei 0,02 und 0,01 nur noch gegen die kleinste Dosis. Im letzten Versuch sind wir mit der Kulturdosis höher als gewöhnlich, nämlich bis 0,2 gestiegen.

Wir empfehlen zur Sicherheit für jede Serumtitrierung doppelte Reihen anzusetzen, wie es in den beiden ersten Versuchen der Tabelle geschehen ist.

Auch wenn man stets mit derselben Kultur und demselben Nährboden arbeitet und die Wirkung der Kultur auf die Kontrollmäuse keinen Unterschied erkennen läßt, so scheinen doch gewisse Ungleichmäßigkeiten der Virulenz vorzukommen, die sich nur in dem Verhalten der Serummäuse bemerkbar machen. Nach unsern Erfahrungen kann man daher zwei Sera nur dann ganz exakt miteinander vergleichen, wenn man sie gleichzeitig nebeneinander mit derselben Kultur auswertet. Eine genauere Wertbestimmung geschieht daher nicht dadurch, daß man z. B. das Verhältnis der kleinsten gegen eine bestimmte Kulturdosis noch schützenden Serummenge zum Körpergewicht des Tieres als Maßstab nimmt — was an sich durchaus rationell ist und immer-

Beispiel für die Wertbestimmung des Pneumokokkenserums.
Tabelle über 3 zu verschiedenen Zeiten angestellte Versuche.

Versuch	Serumdosen	Pneumokokken-Bouillonkultur				
		0,2	0,1	0,01	0,001	0,0001
1	0,05 Pferd R. I	—	++	00	00	00
	0,02 do.	—	++	00	00	00
	0,01 do.	—	++	00	00	00
	0,05 Pferd R. II	—	00	00	00	00
	0,02 do.	—	++	00	00	00
	0,01 do.	—	++	00	00	00
2	0,03 Pferd R. I	—	++	00	00	00
	0,01 do.	—	++	00	00	00
	0,003 do.	—	++	0+	00	00
	0,03 Pferd R. III	—	++	00	00	00
	0,01 do.	—	++	00	00	00
	0,003 do.	—	++	++	00	00
3	0,2 Pferd R. II	0	0	0	—	—
	0,05 do.	—	0	0	0	0
	0,02 do.	—	0	0	0	0
	0,01 do.	—	+	0	0	0
	0,2 Esel I	0	0	0	—	—
	0,05 do.	—	+	+	0	0
	0,02 do.	—	+	+	+	0
	0,01 do.	—	+	+	+	0
	0,2 Pferd S.	+	0	0	—	—
	0,05 do.	—	+	0	0	0
	0,02 do.	—	+	+	+	0
	0,01 do.	—	+	+	+	0

Kontrollmäuse in allen 3 Versuchen mit 0,000 001 +.
+ innerhalb 48 Stunden gestorben.
0 nach 48 Stunden überlebend.

hin ein ziemlich zuverlässiges Urteil über das Serum gestattet —, sondern durch den Vergleich mit einem gleichzeitig geprüften Standardserum.

Da, wie oben auseinandergesetzt wurde, die zur Neutralisierung abgestufter Kulturmengen erforderlichen Serummengen sehr viel langsamer wachsen, als die entsprechenden Kulturmengen, so ist von vornherein zu erwarten, daß das Pneumokokkenserum, auch ohne daß eine allzu erhebliche Steigerung der Dosis nötig ist, im Heilversuch wirksam sein wird. In der Tat haben bereits G. & F. Klemperer, Mennes, Römer, Tizzoni & Pansini u. a. festgestellt, daß ihre Sera nicht nur im Schutz-, sondern auch im Heilversuch ihre spezifische Wirkung zeigten; diese Versuche sind bereits in dem Abschnitt über Serumgewinnung besprochen worden. Auch wir haben die gleiche Erfahrung gemacht.

Mit demselben (nicht hochwertigen!) Pferdeimmunserum (Pferd II), das, wie aus der auf S. 548 mitgeteilten Tabelle hervorgeht, im Schutzversuch erst in der Dosis von 0,2 gut, in der zehnfach kleineren Dosis dagegen ganz unsicher wirkte, haben wir Heilversuche an Mäusen angestellt, wobei sowohl Kultur wie Serum intraperitoneal gegeben wurde; die Mäuse wurden mit Kulturmengen zwischen 0,01 und 0,000 01 infiziert. Beim ersten Versuch gaben

wir 0,2 ccm Serum 2 Stunden nach der Infektion: von 24 Tieren wurden 18 gerettet; beim zweiten Versuch wurde dieselbe Serummenge 4 Stunden nach der Kultur gegeben: von 8 Mäusen kamen 5 durch. Bei den eingegangenen Serumtieren war der Tod fast stets erheblich verzögert. Auch bei den Heilversuchen machte die Größe der Infektionsdosis innerhalb den oben genannten recht weiten Grenzen auffallend wenig Unterschied aus.

Hiernach ist das Pneumokokkenserum, sobald es in solchen Mengen gegeben wird, daß eine bestimmte Konzentration der Antikörper im Blut und den Körpersäften eintritt, zweifellos ein wirksames Schutz- und Heilmittel. Aber diese Versuche beziehen sich nur auf Pneumokokkensepsis, während es beim Menschen gilt, eine lokale Erkrankung der Lunge zu bekämpfen, bei der allerdings der Uebergang der Erreger in das Blut regelmäßig stattfindet und wohl an der Entstehung der schweren Allgemeinerscheinungen wesentlich beteiligt ist. Es war daher von großem Interesse, die Wirkung des Pneumokokkenserums auf experimentell erzeugte Pneumonien zu studieren. Neufeld & Ungermann gelang es, an Meerschweinchen bei geeigneter Dosierung eines für Meerschweinchen durch Passagen besonders angezüchteten Stammes durch direkte intrapulmonale Einspritzung Pleuropneumonien zu erzeugen, die sicher, aber nicht allzu akut zum Tode führten; dieselben eignen sich sehr gut zu therapeutischen Versuchen. Aehnlich wie bei der

Schutz- und Heilversuch bei experimenteller Pneumonie der Meerschweinchen.

I. Schutzversuch; Titerbestimmung.

Serum 3 Stunden vor der Infektion intravenös.
Infektionsmaterial: Bouillonkultur (6. Passage durch Meerschweinchen).

Infektionsdosis 0,005 ccm	Zahl der Tiere	davon leben	tot
a) 0,3 ccm Serum	4	3	1
b) 0,03 ccm „	4	3	1
c) 0,003 ccm „	4	0	4
d) — Kontrollen	1	0	1

II. Heilversuch.

Serum 3 Stunden nach der Infektion intravenös.
Infektionsmaterial: Pleuraexsudat (3. Passage der Pneumokokken durch Meerschweinchen).

I. Infektionsdosis 0,05 ccm Exsudat	Zahl der Tiere	davon leben	tot
a) 0,3 ccm Serum	3	2	1
b) — Kontrollen	3	0	2
II. Infektionsdosis 0,001 ccm Exsudat			
a) 0,3 ccm Serum	3	3	0
b) — Kontrollen	2	0	2

III. Heilversuch.

Serum 2 Stunden nach der Infektion intravenös bzw. intraperitoneal.
Infektionsmaterial: Bouillonkultur (1. Passage durch Meerschweinchen).

I. Infektionsdosis 0,1 ccm	Zahl der Tiere	davon leben	tot
a) 0,3 ccm Serum intravenös	5	4	1
b) 0,3 „ „ intraperitoneal	3	2	1
c) — Kontrollen	2	0	2
II. Infektionsdosis 0,002 ccm			
a) 0,3 ccm Serum intravenös	5	5	0
b) 0,3 „ „ intraperitoneal	3	3	0
c) — Kontrollen	3	1	2

menschlichen Pneumonie tritt dabei eine zweifellose aber nicht sehr starke Generalisation der Infektion ein; anatomisch entsprechen die Veränderungen, die sich meist über mehrere Lappen erstrecken, nicht einer fibrinösen, sondern einer katarrhalischen Pneumonie.

Auch bei dieser Versuchsanordnung zeigt das Pneumokokkenserum, sobald es in genügender Menge gegeben wird, Schutz- und Heilwirkung. In den vorstehenden Versuchen, die einer Mitteilung von Neufeld & Ungermann entnommen sind, hatte ein hochwertiges Serum (aus dem Sächsischen Serumwerk) in Dosen von 0,3 und 0,03 ccm eine deutliche Schutzkraft, während die zehnfach kleinere Menge ganz wirkungslos war. In Heilversuchen vermochten 0,3 ccm, 2—3 Stunden nach der Infektion gegeben, sowohl bei intravenöser wie auch bei intraperitonealer Einspritzung den größten Teil der Tiere zu retten. Es sei nochmals betont, daß solche Erfolge nur dann beobachtet wurden, wenn die Infektion nicht allzu schwer und rapid verlief.

Neufeld & Ungermann lassen es dahingestellt, ob es sich bei den Heilversuchen um eine wirkliche Heilung schon bestehender Herde handelt oder darum, daß die Entstehung neuer Krankheitsherde verhütet und die Allgemeininfektion bekämpft wird; in diesen beiden Wirkungen sei vielleicht auch die Hauptaufgabe des Serums in Heilversuchen am Menschen zu sehen. Dabei würden vorläufig entsprechend der in den Heilversuchen wirksamen Dosis von 0,3 (für etwa 300 g schwere Meerschweinchen) bei Versuchen am Menschen bei Berechnung nach dem Körpergewicht intravenöse Dosen von etwa 75 ccm zu empfehlen sein.

Die besprochenen Versuche zeigen, daß das Pneumokokkenserum bei Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen schützend und heilend wirkt, daß es nicht nur septikämische Prozesse, sondern auch Pneumonien beeinflußt, daß aber die Wirkung nur dann eintritt, wenn eine gewisse Konzentration der Antikörper im Organismus erreicht wird. Man darf hieraus wohl schließen, daß bei den geringen Mengen von Pneumokokkenserum, wie sie in der Mehrzahl der früheren therapeutischen Versuche am Menschen gegeben worden sind, zumal bei subkutaner Einspritzung, ein wesentlicher Einfluß der Antikörper selbst dann kaum zu erwarten gewesen wäre, wenn die betreffenden Sera im Tierversuch exakt geprüft und als recht hochwertig befunden worden wären. Dagegen erscheint es als möglich, durch intravenöse Einspritzung hochwertigen Serums in großen Mengen eine ähnliche Konzentration der Immunstoffe im menschlichen Blut zu erreichen, wie sie sich in den Tierversuchen als wirksam erwiesen hat; welche Wirkungen dann speziell bei Pneumonikern eintreten, darüber können aber nur Versuche in der Praxis Auskunft geben.

6. Agglutination.

Bereits im Jahre 1891 hat Metschnikoff beobachtet, daß Pneumokokken, die sich im Serum eines immunisierten Kaninchens entwickelten, nach 24 Stunden nicht wie im Normalserum als Diplokokken, sondern in langen, vielfach gewundenen Ketten gewachsen waren. Diese Beobachtung wurde von Mosny, Kruse & Pansini,

Pane, Washbourn bestätigt und Bezançon & Griffon sahen in ausgedehnten Versuchen dieselbe Erscheinung im Serum von Menschen, die an Pneumonie oder andern Pneumokokkenaffektionen litten, besonders aber bei Rekonvaleszenten. Sie fanden dabei, daß solche Sera häufig nur den homologen Stamm, nicht aber andere Pneumokokkenkulturen beeinflußten. Während die genannten Autoren fast ausschließlich mit konzentriertem Serum gearbeitet hatten, in dem sie die Kokken wachsen ließen, fand Neufeld, daß das Serum künstlich immunisierter Kaninchen, sobald die Tiere nach Injektion einer, wenn auch nur kleinen Menge, lebender Kultur eine schwere Reaktion durchgemacht hatten, noch in Verdünnungen bis etwa 1:10 agglutinierend wirkte, und zwar nicht nur dann, wenn man die Kokken wachsen ließ, sondern auch bei Zusatz des Serums zur Bouillonkultur. Dabei wurden nicht nur der homologe, sondern auch einige heterologe virulente Pneumokokkenstämme beeinflußt, einige avirulente dagegen nicht. In starken Konzentrationen trat neben der eigentlichen Agglutination, bei der sich meist nicht regellose Haufen, sondern lange gewundene Ketten, ähnlich denen des Streptococcus longus bildeten, eine andere eigentümliche Erscheinung auf, nämlich eine starke Quellung der Kokken, hauptsächlich der äußeren Schichten bzw. der Kapsel; die Kokkenketten erscheinen als glasige, undeutlich konturierte, scheinbar in Auflösung begriffene Stränge. Diese Stadien lassen sich feucht ohne Fixierung mit verdünnten Kristallviolett- oder Fuchsinlösungen färben; alsdann sieht man die Kokken selbst als dunklere Punkte in den gequollenen, blaß gefärbten Massen liegen. Derartig gefärbte Präparate von agglutinierten und gequollenen Pneumokokken sind in den Abbildungen 4 und 5 der Tafel wiedergegeben.

Aehnliche Erscheinungen sind kürzlich auch von Aoki studiert worden; er beobachtete eine sehr starke Ausbildung der Kapsel, die er mit der Kapselbildung der Milzbrandbacillen im Serum in Parallele stellt, unter dem Einfluß des Immunserums, und zwar nicht nur in vitro, sondern auch im Tierkörper. Die Vorgänge führen niemals zur Auflösung der Pneumokokken, sie treten auch dann ein, wenn das Immunserum komplementfrei ist und auch an im Dampftopf gekochten Kokken (Neufeld, Aoki); es handelt sich sicher nicht um einen Prozeß, der mit der bakteriolytischen Serumwirkung in Parallele zu stellen ist.

Huber, der ebenso wie Neufeld und Jehle die früheren Beobachtungen über die (in der Regel nur schwache) Agglutinationswirkung des Patienten- bzw. Rekonvalenszentenserums bei Pneumonie bestätigte, erhielt durch Immunisierung eines Kaninchens mit einer direkt aus pneumonischem Sputum gezüchteten Kultur ein Serum, das diesen Stamm bis 1:100000 agglutinierte; die Agglutinationsfähigkeit des Stammes verschwand jedoch vollkommen, als derselbe mehrere Mäusepassagen durchgemacht hatte und kehrte auch nicht wieder, nachdem die Kultur bei Fortzüchtung auf Nährböden ihre Virulenz verloren hatte.

Ebenfalls sehr hochwertige Sera erhielt Kindborg von Kaninchen und Hammeln (Titer 1:5000 bzw. 1:100000); dieselben äußerten jedoch ihre agglutinierende Wirkung (ebenso wie ihre Schutzwirkung, vgl. oben) ausschließlich gegenüber dem homologen Stamm, allen übrigen Kulturen gegenüber verhielten sie sich wie

Normalsera. Wir haben bereits früher erwähnt, daß unsere monovalenten Immunsera auch heterologen Stämmen gegenüber, soweit sie zum gleichen Typus gehörten, ihre (meist nicht sehr hohe) Agglutinationswirkung ausübten. Wie man sieht, gehen die Beobachtungen der einzelnen Untersucher über die Agglutinationswirkung der Pneumokokkensera auf heterologe Stämme weit auseinander; die Ursachen dieser Differenzen können wohl erst durch weitere Versuche aufgeklärt werden.

Von den meisten Autoren wird angegeben, daß die Agglutination bei den Pneumokokken verhältnismäßig langsam verläuft. Neufeld fand, daß die Agglutinine seiner Kaninchensera sich bald abschwächten.

Nach Neufeld und Wadsworth entsteht eine spezifische Präzipitation, wenn man durch Galle aufgelöste Pneumokokken mit agglutinierendem Serum versetzt; dasselbe sah Panichi bei Zusatz des Serums zu Kulturfiltraten.

7. Natürliche Immunität.

Erscheinungen von natürlicher Immunität treten uns gerade bei Pneumokokken, sowohl im Experiment wie unter natürlichen Bedingungen, häufig in besonders klarer Weise entgegen. Wir finden dieselben Pneumokokken, die wir als Erreger einer schweren, oft tödlichen akuten Infektionskrankheit kennen, als regelmäßige Bewohner der Rachenschleimhaut, wir sehen neben wenigen hochempfänglichen Tierarten bei den meisten andern eine ziemlich hohe Resistenz auch den virulentesten Pneumokokkenkulturen gegenüber, und wir können mit Leichtigkeit hochvirulente Stämme so umwandeln, daß sie selbst für die allerempfänglichsten Tiere fast gänzlich unschädlich werden.

Daher sind gerade die Pneumokokken ein geeignetes Objekt zum Studium der natürlichen Immunität, die ja meist weit verwickeltere Verhältnisse bietet, wie die erworbene Immunität. Auch in unserem Falle sind uns die Ursachen der natürlichen Immunität nur zum kleinen Teil bekannt; es ist aber sicher, daß sie nicht in allen Fällen nach derselben Formel zu erklären ist.

Tauben sowie Hühner sind nach den Erfahrungen fast aller Autoren (außer Kindborg) völlig immun gegen Pneumokokken. Nach Versuchen, die Strouse an Tauben ausführte, soll der Grund dafür die hohe Körpertemperatur der Vögel sein; wurde dieselbe durch Pyramidon herabgesetzt, so erlagen die Tauben der Infektion. Das Serum von Tauben besitzt nach Strouse keine wesentliche bakterizide Kraft gegen Pneumokokken, ebensowenig wie die Leukocyten eine besondere Aktivität.

Bei anderen Tierarten spielt die Phagocytose zweifellos eine sehr große Rolle; sie dürfte für gewisse Fälle als die Hauptursache der natürlichen Widerstandsfähigkeit anzusehen sein. Schon Tchistovitch sah bei spontaner Heilung experimentell erzeugter Pneumonien bei Hunden und Kaninchen starke Phagocytose, während sie bei fortschreitender Infektion fehlte. Hochvirulente Pneumokokken werden, wie zahlreiche Tierversuche, sowie die Reagenzglasversuche von Mennes, Neufeld & Rimpau und vielen anderen zeigen, von den Phagocyten nur dann gefressen, wenn spezifisches Immunserum zugegen ist; im Gegensatz dazu werden avirulente Stämme nach den Beob-

achtungen von Rosenow, Strouse, Zade, Bürgers, Ungermann, Böttcher u.a. in vitro zum Teil spontan (d.h. in physiologischer Kochsalzlösung), zum Teil bei Zusatz von frischem, aktivem Normalserum, also unter Einwirkung von Opsoninen, gefressen. Diese Beobachtungen sind hauptsächlich mit Sera von Mäusen und Kaninchen gemacht worden, bei denen ja wegen ihrer hohen Empfänglichkeit die Virulenzschwankungen sehr deutlich zum Ausdruck kommen; schwächt man einen nicht phagocytablen Stamm künstlich ab, so unterliegt er nunmehr der Phagocytose im Normalserum oder bereits in Kochsalzlösung. Besonders deutlich trat die Parallelität zwischen natürlicher Immunität und Opsoningehalt des Serums in einem von Ungermann untersuchten Falle hervor, wo ein für Mäuse hochvirulenter, für Kaninchen avirulenter Pneumokokkenstamm durch normales Kaninchen-, nicht aber durch Mäuseserum opsonisiert wurde. Diesen Befunden in vitro entsprechen durchaus die Versuche in vivo. Mäuse, die mit avirulenten Kulturen intraperitoneal infiziert und nach 1—2 Stunden getötet wurden, zeigten reichlich Phagocytose. Eine extracelluläre Auflösung der Pneumokokken ist dabei nicht beobachtet worden und ebensowenig hat sich in vitro bei Plattenversuchen eine bakterizide Kraft des Serums an Kaninchen und Mäusen gegenüber avirulenten Pneumokokken gezeigt; in den sogleich zu besprechenden Versuchen von Dold mit menschlichem Serum und Plasma zeigte sich sogar umgekehrt bei virulenten Stämmen eine stärkere Bakterizidie.

Wenn wir hiernach wohl die Ursache, weshalb bei den höchstempfänglichen Tierarten, nämlich Mäusen und Kaninchen dennoch viele Pneumokokkenstämme gar keine Pathogenität entfalten, darin suchen müssen, daß sie, sei es von vornherein, sei es unter dem Einfluß des Normalopsonins, von den Freßzellen aufgenommen werden, so ergeben sich ganz andere Verhältnisse, wenn wir das Verhalten der weniger empfänglichen Tierarten untersuchen. Als solche müssen wir, wie früher dargelegt, unter anderen Menschen und Meerschweinchen ansehen, und man könnte nun erwarten, daß das Normalserum dieser Tierarten, im Gegensatz zum Mäuse- und Kaninchenserum, gegen alle Pneumokokkenstämme eine gewisse opsonische Wirkung ausüben würde. Dies ist aber nicht der Fall; soweit darüber Versuche vorliegen, werden vielmehr durch Menschen- und Meerschweinchenserum ebenfalls nur die (für Mäuse und Kaninchen) avirulenten, nicht aber die hochvirulenten Kokken opsonisiert. Dagegen liegen einige Beobachtungen vor, wonach das Serum von Tieren, die eine gewisse natürliche Immunität besitzen, den Pneumokokken gegenüber bakterizide bzw. entwickelungshemmende Kraft besitzt; diese Serumwirkungen sind jedoch immer ziemlich schwach und nicht mit der Bakterizidie bei Cholera- und Typhusbacillen zu vergleichen. Kruse & Pansini sahen, während im Serum der hochempfänglichen Kaninchen stets fortschreitendes Wachstum der eingesäten Pneumokokken eintrat, in Meerschweinchen- und Hundeseris oft, aber nicht stets Hemmung des Wachstums, ähnlich verhielt sich menschliche Ascitesflüssigkeit. Hammelserum besaß sogar eine stark abtötende Kraft; dem entsprechend vertrugen Hammel die intrapulmonale Einspritzung von 2—6 ccm Kultur ohne Reaktion.

Much stellte fest, daß normales menschliches Serum, und in noch höherem Maße Plasma, thermostabile bakterizide

Stoffe für Pneumokokken enthält, und Dold konnte in vergleichenden Versuchen mit menschlichem Serum, Plasma und Citratblut einerseits, Mäuse- und Kaninchenblut andererseits, an verschiedenen Pneumokokkenstämmen zeigen, daß, während Mäuse- und Kaninchenblut keine Andeutung von Entwickelungshemmung ergab, im Menschenblut, wenn auch individuell in ziemlich schwankendem Grade, Abtötung oder zum mindesten Entwickelungshemmung eintrat; dieselbe beruht auf thermostabilen Stoffen, die vielleicht aus den Leukocyten stammen und mit Grubers „Leukinen" identisch sind. Nach Schneider sollen auch bei dem (relativ unempfänglichen) Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion von Pneumokokken bakteriolytische Erscheinungen zu beobachten sein, während bei künstlicher Immunität auch hier die Phagocytose die entscheidende Rolle spielt.

Die erwähnten Untersuchungen bedürfen wohl noch weiterer Fortsetzung, bevor wir über die Bedeutung der „Plasmastoffe" für die Pneumokokkenimmunität ein sicheres Urteil abgeben können; es handelt sich zunächst um Hypothesen. Es sei aber darauf hingewiesen, daß kürzlich von Seiffert die Anschauung vertreten worden ist, daß bei allen Septikämieerregern eine solche gesetzmäßige Beziehung zwischen der natürlichen Immunität einer Tierart und der bakteriziden Wirkung des inaktivierten Serums besteht.

Auch im Tierversuch besitzen normale Menschensera, im Gegensatz zu Kaninchen- und Pferdesera, bisweilen eine nicht unbeträchtliche Schutzwirkung; manche Serumproben schützen in der Dosis von 0,2 Mäuse bis gegen 0,0001, also mindestens die hundertfach tödliche Menge virulenter Kultur (Neufeld & Händel). Inaktivieren schädigt die Schutzkraft nicht. Wie uns weitere Versuche zeigten, handelt es sich nicht um zufällige, durch die Individualitäten der Versuchstiere bedingte „Resistenzwirkungen", sondern um Wirkungen, die bestimmten Menschenseris anhaften und die auch dann zutage treten, wenn das Serum subkutan, die Kultur intraperitoneal injiziert wird. Ob aber diese Schutzwirkung menschlichen Normalserums mit der in Plattenversuchen zutage tretenden bakteriziden Wirkung in Zusammenhang steht, bedarf wohl noch weiterer Untersuchung.

IV. Die menschliche Pneumonie.

1. Aetiologie.

Die typische Lungenentzündung des Menschen, die auch als genuine, croupöse, fibrinöse oder lobäre Pneumonie bezeichnet und von der lobulären oder Bronchopneumonie unterschieden wird, wird in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch den A. Fränkel-Weichselbaumschen Pneumococcus hervorgerufen. Derselbe Erreger ist auch sehr häufig die Ursache von lobulären Pneumonien, jedoch kommen hier auch andere Bakterien recht häufig vor. Wir können an dieser Stelle auf die anderen Erreger der Pneumonie, die in den einschlägigen anderen Kapiteln dieses Handbuches beschrieben werden, ebenso wie auf die Pathologie der Pneumokokkenpneumonie und ihre Komplikationen nur kurz eingehen; im übrigen verweisen wir auf die Arbeiten von Weichselbaum, A. Fränkel, Aufrecht, Lenhartz, Finkler.

Was die Aetiologie der croupösen (Lobär-)Pneumonie betrifft, so sind bei den zahlreichen Untersuchungen von Weichselbaum, Netter, Wolf, A. Fränkel, Monti, Guarnieri, Gamaleia und vielen anderen die Pneumokokken in den Lungenherden Verstorbener, im Sputum und Punktionssaft des Patienten, teils in allen, teils in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als Erreger gefunden worden, ebenso bei den unten zu besprechenden Blutuntersuchungen. Während nun von A. Fränkel, Leyden u. a. die Ansicht verteidigt worden ist, daß der Pneumococcus der einzige Erreger der croupösen Pneumonie sei, so wird jetzt wohl fast von allen Seiten angenommen, daß es auch echte croupöse Pneumonien gibt, bei denen andere Bakterienarten, insbesondere der Pneumobacillus Friedländer, der Streptococcus pyogenes und Strept. mucosus als einzige Erreger sich finden. Wenn auch in manchen Fällen die daneben vorhandenen Pneumokokken übersehen oder in den untersuchten Lungenpartien bereits abgestorben gewesen sein mögen, so sind doch durch Weichselbaum und andere Autoren Fälle von ausschließlicher Infektion mit den genannten Bakterienarten sichergestellt.

Allerdings hat sich gezeigt, daß sowohl die durch den Friedländerschen Bacillus als besonders die durch Streptokokken hervorgerufenen Pneumonien oft gewisse Abweichungen von den durch Pneumokokken verursachten aufweisen. Die ersteren, die von Weichselbaum, Wolf, Kokawa, Eppinger, Schottmüller, Tönniessen u. a. untersucht worden sind, zeichnen sich nach Weichselbaum, Kokawa u. a. bereits anatomisch durch ein ganz charakteristisches, sehr stark schleimiges Exsudat aus, was durch die Schleimhüllen der in enormen Mengen vorhandenen Bacillen bedingt sein soll; die Schnittfläche erscheint dabei nicht typisch körnig. Auch klinisch zeigen die Friedländer-Pneumonien nach Weichselbaum, Netter, Philippi, Tönniessen u. a. eigenartigen, verhältnismäßig oft ungünstigen Verlauf und Neigung zur Erweichung; die Bacillen gehen oft reichlich ins Blut über.

Lobärpneumonien, die durch reine Infektion mit Streptokokken bedingt sind, haben Weichselbaum, Lucatello, Finkler und viele andere beschrieben. Auch hier zeigen sich aber vielfach bereits anatomisch etwas andere Bilder: die Pneumonie erstreckt sich oft nicht über einen ganzen Lappen, die Schnittfläche ist ziemlich glatt, die Lokalisation ungewöhnlich, das Exsudat vorwiegend zellig, weshalb Finkler die Streptokokkenpneumonie als „zellige Pneumonie" ganz abtrennen will; doch fand Weichselbaum andererseits Streptokokkenpneumonien, die sich anatomisch in nichts von den typischen Lobärpneumonien unterschieden. Klinisch werden für Streptokokkenpneumonien unregelmäßiger, oft protrahierter Temperaturverlauf und schwere Allgemeinerscheinungen als charakteristisch angegeben; A. Fränkel, Schottmüller u. a. rechnen daher nach dem klinischen Bilde die Streptokokkenfälle zu den atypischen Pneumonien. Epidemiologisch sollen sie sich durch Neigung zu epidemischer Ausbreitung auszeichnen; sie sind daher von den Franzosen als Pneumonie infectieuse bezeichnet worden. In der Tat sind atypische, durch besonders schweren Verlauf ausgezeichnete Pneumonien beobachtet worden, die zweifellos durch Streptokokken verursacht und stark infektiös waren; so berichten Bachem, Selter & Finkler

über eine derartige Epidemie von 26 Fällen mit 5 Todesfällen, die ihren Ursprung vielleicht in einer Ansteckung durch kranke Papageien hatte.

Als weiteren Erreger croupöser Pneumonie fand Schottmüller in 6 Fällen (durch Züchtungen aus Lungen, Blut, Milz und Knochenmark) den Streptococcus mucosus; das Exsudat war stark schleimig, der Ausgang, soweit die Fälle zur Heilung kamen, meist lytisch. (Näheres über Strept. mucosus s. im Kapitel „Streptokokken".)

Als Seltenheit sei ein Fall von Kreibich erwähnt, in welchem Bact. coli als einziger Erreger einer Lobärpneumonie in Kultur und Schnitten nachgewiesen wurde.

Wenn hiernach die durch Friedländersche Bacillen und Streptokokken hervorgerufenen Pneumonien sehr häufig irregulär verlaufen, so ist andererseits hervorzuheben, daß auch bei atypischen Pneumonien (z. B. bei sog. asthenischen, biliösen, Wanderpneumonien) Pneumokokken als einzige Erreger gefunden werden; auch infektiöse, epidemisch auftretende Pneumonien können nach v. Kutschera, Leede u. a. auf Pneumokokken beruhen, diese Verhältnisse bedürfen aber wohl noch weiterer Aufklärung.

Schließlich sei bemerkt, daß der Pneumococcus auch bei Pneumonien, welche im Verlaufe anderer Infektionskrankheiten auftreten, häufig als alleiniger Erreger gefunden worden ist, so bei Erysipel, Diphtherie, Typhus, Influenza.

Was die Verbreitung der Pneumokokken in der pneumonischen Lunge betrifft, so hat schon R. Koch in den Erläuterungen, die er seinen ersten Photogrammen mitgab, hervorgehoben, daß sie ähnlich wie beim Erysipel am reichlichsten in den Randpartien der Herde, da wo der Prozeß am frischesten ist, angetroffen werden, während in den zentralen Teilen der hepatisierten Stellen gar keine oder in Degeneration begriffene Kokken zu sehen sind. Auch Weichselbaum u. a. machten dieselben Beobachtungen; besonders reich an Kokken ist das an die Hepatisationsherde grenzende ödematöse Gewebe.

Durch A. Fränkel, Weichselbaum, Monti u. a. ist festgestellt worden, daß Pneumonien zuweilen auf Mischinfektion beruhen, und zwar wurden neben dem Pneumococcus Friedländersche Bacillen, Streptokokken oder Staphylokokken gefunden. In diesen Fällen gewinnt die Pneumonie oft, aber nicht immer, einen irregulären Charakter (bei Staphylokokkeninfektion Neigung zu Eiterung) und zeigt meist einen schweren Verlauf. Monti fand unter 19 Fällen von Lungenentzündung in dem durch Punktion gewonnenen Lungensaft 4mal Mischinfektion (3mal mit Staphylo- und 1mal mit Streptokokken); 3 von diesen 4 Fällen starben. Auch aus dem Venenblut konnten Wiens u. a. (unter allen Kautelen) Staphylokokken neben Pneumokokken züchten; auch hier handelte es sich um besonders schwere Fälle. Das Vorkommen von Mischinfektion verdient bei serotherapeutischen Versuchen besondere Beachtung (Weitz).

Die lobuläre (Broncho-)Pneumonie.

Auch die Bronchopneumonie wird nach Weichselbaum sehr häufig durch den Pneumococcus bedingt; der Autor fand ihn unter 129 von ihm untersuchten Pneumoniefällen 5mal in Reinkultur, andere

Fälle waren durch Streptokokken, Staphylokokken und Friedländersche Bacillen verursacht; dabei fanden sich häufig zwei der genannten Erreger nebeneinander. Auch die späteren Untersucher (A. Fränkel, Netter, Guarnieri, Pearce, Finkler u. a.) stimmen darin überein, daß Mischinfektionen bei Bronchopneumonien sehr viel häufiger als bei der Lobärpneumonie vorkommen, und daß zahlreiche Fälle (nach Kreibich insbesondere die Schluckpneumonien) durch Pneumokokken, sehr viele aber auch durch Staphylokokken (die Mosny sogar für die ausschließlichen Erreger der Bronchopneumonie hielt), andere durch Bac. Friedländer, Staphylococcus, Micrococcus catarrhalis, seltener auch durch andere Bakterien, wie Bac. coli, Typhusbacillen, Diphtheriebacillen, Microc. tetragenus hervorgerufen sind.

Ueber Influenza- und Pestpneumonie vgl. die einschlägigen Abschnitte dieses Handbuchs.

2. Allgemeininfektion bei Pneumonie; Nachweis der Pneumokokken im Blut.

Daß im Verlaufe der Pneumonie eine gewisse Generalisierung des Erregers zustandekommt, geht schon aus den Befunden Kochs, der die Kokken reichlich in den Nieren fand, hervor; auch Orthenberger konnte in den 6 von ihm untersuchten Sektionsfällen in Schnitten der Milz, Leber und Nieren in jedem Falle Pneumokokken, und zwar innerhalb von Zellen gelegen, nachweisen. Durch Kultur wies Weichselbaum und nach ihm viele andere die Pneumokokken im Blut und in den Organen an Pneumonie Verstorbener nach; nach Simmonds finden sie sich bei 80 Proz. der Leichen im Blut, während Morgenroth sie in allen seinen Fällen fand.

Durch Blutentnahme beim Lebenden sind, während G. & F. Klemperer bei zahlreichen Untersuchungen stets negative Ergebnisse hatten, von Sittmann, Belfanti, Kohn, Pässler, Wandel, Strouse & Claugh u. a. die Erreger gezüchtet worden. Zunächst gelang die Züchtung nur verhältnismäßig selten, so nach Sittmann, A. Fränkel, Lenhartz, Schottmüller, Jochmann in etwa 20—30 Proz. der Fälle und zwar bei besonders schweren Fällen; man sah daher in dem positiven Befunde ein schlechtes prognostisches Anzeichen. Dann gelang es aber Prochaska, in 50 Fällen von Pneumonie ausnahmslos die Erreger aus dem Blut zu züchten, ebenso hatten Philosofeff-Weber bei 56 Fällen und Rosenow bei 77 Fällen stets Erfolg; nach der Krisis fand dagegen Rosenow in 6 Fällen das Blut steril.

Obwohl nicht alle Untersucher, auch bei anscheinend gleicher Methodik, so günstige Erfolge gehabt haben, so steht man jetzt doch wohl allgemein auf dem Standpunkt, daß die Pneumokokken bei jeder Pneumonie in den Kreislauf und die Organe übergehen und daß nur der Befund einer besonders starken Blutinfektion prognostisch ungünstig ist. Wie häufig der Nachweis gelingt, hängt offenbar von der Methodik ab; je günstiger der Nährboden ist und, je mehr Blut entzogen, vielleicht auch je schneller es verarbeitet wird, um so sicherer wird der Nachweis sein. Es wird empfohlen, möglichst 10—20 ccm Blut zu entziehen; dieses wird in mehreren Portionen entweder in größere Mengen Bouillon (Prochaska u. a.) oder in flüssigen Agar (Schottmüller mit ca.

23 Proz. positiver Befunde) oder in 10-proz. leicht alkalisches Peptonwasser mit Zusatz von 1 Proz. Dextrose (Wiens) gebracht; im letzteren Fall wird nach 24- und 48-stündiger Bebrütung das Sediment auf Agarplatten ausgestrichen. Die Aussaat in Galleröhrchen (Wiens) ergab, wie zu erwarten, niemals Wachstum. In vergleichenden Untersuchungen hatte Wiens (auf dessen Arbeiten bezüglich der übrigen Literatur verwiesen sei) mit dem genannten Dextrose-Peptonwasserverfahren in allen (6) Fällen Erfolg, auch die Anreicherung in gewöhnlichem Peptonwasser (es wurde je 1 ccm Blut in 10 ccm der Peptonlösung gebracht und mehrfach kräftig geschüttelt ergab viel mehr positive Befunde als die direkte Agaraussaat. Auch Jochmann erhielt nach der Wiensschen Methode in 70 Proz. der untersuchten Fälle positive Befunde, während er bei Agaraussaat nur in 35 Proz. Erfolg gehabt hatte. Dagegen hat die letztere Methode den Vorzug, eine Zählung der Kolonien zu ermöglichen, was für die Prognose, sowie bei serotherapeutischen Versuchen für die Beurteilung des Erfolges von Bedeutung ist (Weitz). Schottmüller verteilte dabei 10—20 ccm Blut auf 7 Röhrchen flüssigen Agars; im Durchschnitt erhielt er 6—20 Kolonien pro ccm, bisweilen mehrere Tausend, einmal unzählige; in diesem Fall waren die Pneumokokken schon mikroskopisch im Blutausstrich zu finden. Weitz machte Aussaaten mit fallenden Mengen von Blut in Agar mit Blutzusatz. Bei Mischinfektionen können, wie Befunde von Prochaska, Wiens u. a. sowie die Leichenbefunde zeigen, außer den Pneumokokken auch Staphylokokken und Streptokokken ins Blut übergehen. Auch Reinkulturen des Bac. Friedländer sind von Pässler u. a. aus dem Blut von Pneumonikern gezüchtet worden.

Wiens konnte die Pneumokokken nicht nur auf der Höhe der Krankheit, sondern auch (ebenso wie Schottmüller in einem Fall) während der Entfieberung, in einem Falle sogar einen Tag nach der Krisis im Blut nachweisen. Auch Prochaska gelang der Nachweis einmal noch am dritten Tage nach der Entfieberung, doch bestanden die Lungenerscheinungen noch fort. Wenn Tizzoni & Pansini in mehreren Fällen sogar noch Monate nach der Heilung einer Pneumonie aus dem Blut Pneumokokken gezüchtet haben wollen, so bedürfen solche Befunde wohl noch der Aufklärung.

Casati, Bulay (zit. nach Prochaska) und Goldscheider sahen durch Injektion des Blutes von Pneumonikern bei Kaninchen Septikämie eintreten; dagegen ist nach Angabe Liebermeisters die Impfung auf Mäuse erfolglos (Schutzwirkung der großen mitinjizierten Serummenge?).

Daß der beständige Uebergang zahlreicher Keime in das Blut für den Organismus nicht gleichgültig sein kann, ist wohl sicher; doch können wir heute wohl noch nicht sagen, inwieweit gerade die schweren Allgemeinerscheinungen und der tödliche Ausgang durch die Allgemeininfektion bzw. durch die Pneumonie selbst bedingt sind. Jochmann, Morgenroth u. a. sprechen sich dahin aus, daß der Tod in der Mehrzahl der Fälle durch die Allgemeininfektion erfolgt.

3. Komplikationen der Pneumonie.

Von den durch den Pneumococcus selbst hervorgerufenen Komplikationen der Pneumonie sind bekanntlich Pleuritis und Pericarditis sehr häufig. Eine schwere Komplikation ist Endocarditis,

bei der die Pneumokokken von Netter u. a. in Schnitten, von Weichselbaum zuerst in Kultur nachgewiesen wurden.

Eine wichtige Komplikation ist die Pneumokokkenmeningitis. Rolly fand sie unter 1050 Fällen 6mal, nach Liebermeister kommt sie aber in leichter Form sehr oft vor; daß sie auf Pneumokokken beruht, wurde von A. Fränkel, Foà & Bordoni-Uffreduzzi, Weichselbaum u. a. sichergestellt, neuere ausgedehnte Beobachtungen haben Rolly, Liebermeister, Jacob mitgeteilt. Die Prognose ist recht ungünstig; über die Möglichkeit einer spezifischen Behandlung vgl. unten.

Von anderen Komplikationen, die ebenfalls auf Verschleppung von Pneumokokken beruhen, seien genannt: Seröse und eitrige Gelenkergüsse (Weichselbaum, Brunner, Vogelius, Wandel, Jochmann u. a.), eitrige Osteomyelitis (Lexer), Parotitis, Strumitis, Abszesse und Phlegmonen, Entzündungen der Nebenhöhlen der Nase, embolische Retina-Chorioiditis, Panophthalmitis. Nähere Angaben finden sich in dem Artikel von Weichselbaum in der ersten Auflage dieses Handbuchs; von neueren zusammenfassenden Arbeiten seien die von Lenhartz, Jacob, Jochmann genannt.

4. Die Entstehung der Pneumonie. Vorkommen von Pneumokokken bei Gesunden.

Obwohl zeitweise sowohl von Klinikern (Jürgensen) wie von Bakteriologen der Versuch gemacht worden ist, die Ansteckung als Entstehungsursache der Pneumonie in den Vordergrund zu stellen, so ist man doch ziemlich allgemein zu der Ueberzeugung gelangt, daß die Pneumonie in der Regel nicht durch Infektion von außen her entsteht, sondern dadurch, daß die schon vorher im gesunden Organismus als harmlose Bewohner der Schleimhaut vorhandenen Bakterien in die Lunge verschleppt werden und hier unter Mitwirkung von Faktoren, die wir als „Disposition" bezeichnen, die Fähigkeit gewinnen, in die Gewebe einzudringen und krankhafte Veränderungen hervorzurufen.

Damit ist nicht gesagt, daß nicht auch gelegentlich Uebertragungen von Kranken auf Gesunde, vielleicht begünstigt durch besonders starke Virulenz der Erreger in den betreffenden Krankheitsfällen, vorkommen können, wir werden unten auf Beobachtungen, die in diesem Sinne gedeutet wurden, zurückkommen. Es würde das ein analoges Vorkommnis sein, wie wir es bei Streptokokkeninfektionen, vor allem der puerperalen Sepsis, als das gewöhnliche sehen, indem nämlich hochvirulente, offenbar für den menschlichen Organismus durch Passagen speziell „angezüchtete" Keime von einer kranken Person auf eine gesunde übertragen werden. Was hier die Regel ist, ist aber bei der Pneumonie, falls es überhaupt vorkommt, offenbar eine seltene Ausnahme, während umgekehrt bei der puerperalen Sepsis die Autoinfektion mit den bis dahin saprophytisch wuchernden Streptokokken des eigenen Körpers einen Ausnahmefall darstellt. Bei manchen anderen Streptokokkenaffektionen (z. B. Erysipel) sowie bei Furunkulose usw. ist aber die Autoinfektion ebenfalls wohl ein gewöhnliches Vorkommnis; es handelt sich also nicht um prinzipielle, sondern um graduelle Unterschiede im Verhalten der einzelnen Entzündungserreger und die Pneumonie stellt nur ein be-

sonders deutliches und wichtiges Beispiel für den häufigen Vorgang der Autoinfektion und für die entscheidende Bedeutung dar, die dabei der „Disposition" zukommt.

Dafür, daß die Pneumonie in der Regel nicht, wie die typischen Infektionskrankheiten, durch Ansteckung von außen her entsteht, sprechen zunächst die epidemiologischen Beobachtungen. Fast niemals ist der Erkrankte vorher mit Personen, die an einer Pneumokokkenaffektion leiden, in Berührung gekommen und fast niemals überträgt er seine Krankheit auf das Wartepersonal und seine sonstige Umgebung*), obwohl er die Krankheitserreger gewiß ebenso reichlich aushustet, wie ein an Pestpneumonie Erkrankter; solche Infektionen müßten aber alltäglich vorkommen, wenn die Entstehung der Pneumonie hauptsächlich von der Virulenz der Erreger abhinge und nicht von der Disposition des Menschen, der sie inhaliert.

Im gleichen Sinne spricht die Tatsache, daß die Pneumonie im Gegensatz zu den infektiösen Krankheiten mit der Besserung der sanitären Verhältnisse, keine Abnahme der Frequenz zeigt. So ist z. B. nach Sill in Newyork die Sterblichkeit an Pneumonie sogar von 2,02 ‰ in dem Jahrzehnt 1868—1877 auf 2,71 ‰ in den Jahren 1898—1907 gestiegen (während umgekehrt die Tuberkulose von 3,76 ‰ auf 2,24 ‰ in den gleichen Zeiträumen zurückging).

In Deutschland zeigt die Sterblichkeit an Pneumonie ebenfalls im Gegensatz zu andern Infektionskrankheiten keinen entschiedenen Rückgang. Aus den medizinal-statistischen Mitteilungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes seien die folgenden Zahlen der Todesfälle, auf je 10000 Lebende der betreffenden Altersstufe berechnet, mitgeteilt.

Sterbefälle an

	Pneumonie		Tuberkulose		Typhus	
im Alter von:	15—30 J.	30—60 J.	15—30 J.	30—60 J.	15—30 J.	30—60 J.
1894	6,7		31,0		1,5	
1909	2,4	9,3	16,8	21,9	0,6	0,5

Dagegen zeigt sich im preußischen Heere ein deutlicher Rückgang der Erkrankungsziffern an Pneumonie. Während dieselbe im Durchschnitt der Jahre 1882—1887 10,7 ‰ der Kopfstärke betrug, ist sie 1908—1909 nur noch 5,6 ‰; dieser Rückgang, der im Vergleich mit dem Rückgang der entsprechenden Zahlen z. B. für Typhus (1881—1886: 8,4 ‰, 1908—1909: 0,38 ‰) relativ gering ist, dürfte zweifellos auf Besserung allgemeiner sanitärer Verhältnisse zu beziehen sein.

Daß der Pneumococcus in der Tat ein sehr häufiger, wahrscheinlich ein regelmäßiger Bewohner der normalen Mundhöhle ist, geht aus sehr zahlreichen Untersuchungen hervor (Sternberg, A. Fränkel, Weichselbaum, Netter, Wolf usw.). Netter und Wolf er-

*) Aufrecht sah (bei typischen Pneumonien) „nie ein Vorkommnis, welches den leisesten Verdacht einer Ansteckung hätte aufkommen lassen können." Jürgensen (in Penzoldt-Stintzings Handbuch) vertritt dagegen die Ansicht, daß eine Ansteckung nicht nur vom Patienten selbst, sondern auch durch Gebrauchsgegenstände zustande kommen könne und daß der Ansteckungsstoff in der Wohnung hafte; er legt demgemäß der Desinfektion des Auswurfs usw. Wert bei.

hielten durch Verimpfung von Speichel gesunder Personen auf Kaninchen in 15 bzw. 20 Proz. der untersuchten Fälle virulente Pneumokokken; Gamaleia wies sie in über der Hälfte der Fälle nach. Nach Kruse & Pansini finden sich aber im Speichel und Sputum von Gesunden stets Pneumokokken; zu demselben Ergebnis kommen auf Grund sorgfältiger Untersuchungen auch Bezançon & Griffon u. a. Auch in der Nasen- und Rachenhöhle, auf der Bindehaut sowie in den tieferen Luftwegen sind sie bei Gesunden gefunden worden, so von v. Besser unter 57 untersuchten Fällen 14mal im Nasenschleim und 3mal unter 10 Fällen im Bronchialsekret. Dürck gibt an, unter 13 untersuchten Sektionsfällen (bei Kindern) 12mal in der gesunden Lunge Pneumokokken gefunden zu haben, während Weichselbaum, Babes u. a. sie hier niemals oder nur höchst selten trafen. Daß auch bei Ausschaltung der Fehlerquellen Bakterien, darunter auch Pneumokokken, in den gesunden Lungen gefunden werden, geht aus weiteren Untersuchungen an menschlichen, vor allem aber aus analogen Befunden an tierischen Organen hervor (Beco, Boni, Nenninger, Quensel, daselbst weitere Literatur). Kruse & Pansini fanden auch im Urin nicht selten Pneumokokken.

Auch bei Tieren kommen Pneumokokken in den oberen Luftwegen und im Rachen sehr häufig vor; sie finden sich, ebenso wie verschiedene andere Keime, aber auch zuweilen in den normalen Lungen sowohl bei kleineren Tieren, wie Kaninchen und Meerschweinchen (Selter fand sie hier 5mal unter 31 Fällen), als auch bei großen Schlachttieren (Pferden, Rindern, Schweinen), wie die Befunde von Dürck, Beco, Boni, Quensel u. a. lehren. Die Häufigkeit der Befunde wechselt zum Teil wohl mit der angewandten Technik; vgl. hierüber sowie über die Fehlerquellen dabei (agonale Verschleppung) die Arbeit von Quensel. Daß die bei einwandfreier Technik in den Lungen gefundenen Bakterien wirklich intra vitam hineingelangt sind, geht schon daraus hervor, daß Quensel auch in den Bronchialdrüsen in etwa 30 Proz. vereinzelte Keime (keine Pneumokokken) fand.

Was hier von den Pneumokokken gesagt wurde, gilt in ähnlicher Weise auch für die meisten anderen als Erreger der Lobulär- sowie der Bronchopneumonie in Betracht kommenden Bakterien. Daß Strepto- und Staphylokokken regelmäßige Bewohner der Mundhöhle sind, ist bekannt; auch die Friedländerschen Bacillen sind von Netter u. a. gelegentlich dort gefunden worden. Für diese Erreger dürfte bezüglich der Autoinfektion dasselbe gelten, wie für den Pneumococcus.

Nach den Untersuchungen von Nenninger und Paul müssen wir uns vorstellen, daß die in der Mund- oder Nasenhöhle wuchernden Bakterien in feinen Tröpfchen durch den Inspirationsstrom, insbesondere bei forcierter Inspiration, leicht mitgerissen und bis in die feinen Bronchien und die Alveolen verschleppt werden können. Die Lunge ist bei ihrer Kommunikation mit der Außenluft überhaupt nicht als ein völlig steriles Organ anzusehen, sondern sie ist nur insoweit steril, als die hineingelangten Keime durch die bakteriziden Kräfte der Lunge normalerweise schnell abgetötet werden, wie Nenninger durch Inhalationsversuche mit B. prodigiosus und nachfolgender Tötung der Tiere experimentell nachweisen konnte. Paul fand bei Fortsetzung dieser Versuche, daß $1^1/_4$ Stunden nach der Einatmung nur noch $^1/_{10}$, 6 Stunden danach

$^1/_{400}$, 17 Stunden danach $^1/_{3300}$ der bei sofortiger Tötung gewachsenen Prodigiososuskeime in den Lungen nachweisbar war. Daß dabei die Mehrzahl der Keime wirklich durch bakterizide Kräfte, die in den Lungen tätig, in ihrem Wesen aber vorläufig noch unbekannt sind, zugrunde gehen und nicht etwa nur durch Verschleppung in die Bronchialdrüsen verschwinden, geht schon daraus hervor, daß bei Einatmung von Subtilissporen nach 24 Stunden noch die Hälfte der ursprünglich vorhandenen Keime in den Lungen nachzuweisen war.

Wie erwähnt, ist uns über die Art der normalerweise in den Lungen wirksamen bakteriziden Kräfte bisher nichts Sicheres bekannt; daher ist es begreiflich, daß wir auch über die eigentlichen Ursachen, welche ein Nachlassen dieser Abwehrkräfte und damit eine Disposition zur Infektion der Lungen bedingen, noch gänzlich im unklaren sind. Wir kennen nur eine Anzahl von Momenten, die erfahrungsgemäß eine solche Disposition schaffen. Wie bekannt, spielt die Erkältung dabei die Hauptrolle, insbesondere schroffer Temperaturwechsel, Durchnässung, heftiger Luftzug in Verbindung mit sehr starken ungewohnten körperlichen Anstrengungen (daher die große Häufigkeit der Pneumonien bei Rekruten im Vergleich mit älteren Soldaten, vgl. Aufrecht). Auch die vielfach festgestellte Häufigkeit von Pneumonien und anderen Pneumokokkenerkrankungen bei Negern (Marchoux u. a.) wird durch den mangelnden Schutz gegen Erkältungen erklärt. Andererseits sind zuweilen zweifellos Traumen als direkte Ursache einer croupösen Pneumonie (Kontusionspneumonie) von Litten, Weichselbaum, Lucatello u. a. festgestellt worden. Bekanntlich erkranken Personen, die vom Tode des Ertrinkens gerettet wurden, oft an typischer Pneumonie; hier mögen Erkältung und direkte Schädigung der Lungen zusammen wirken. Auch im Tierversuch hat man die Entstehung von Pneumonien durch Erkältung und lokale Schädigung der Lungen bzw. die Begünstigung der Entstehung durch diese Faktoren bei gleichzeitiger Infektion mit Pneumokokken nachzuweisen versucht (Gamaleia, Dürck, Selter, Rasquin, Lipari, Lode, Fischl).

Man hat die Wirkung dieser Schädlichkeiten zunächst darin gesucht, daß sie Zirkulationsstörungen der Lunge verursachen, wodurch die natürliche Widerstandsfähigkeit des Gewebes gegen eindringende Bakterien herabgesetzt wird. Es ist aber außerdem auch an eine Herabsetzung der allgemeinen Abwehrkräfte des Organismus zu denken. Gewisse Anhaltspunkte in dieser Richtung geben uns die Arbeiten von Trommsdorff, Ronzani, Keysser. Ronzani fand, daß die bakterizide Kraft der Meerschweinchenlunge gegenüber inhalierten Prodigiosuskeimen (vgl. die oben erwähnten Versuche Nenningers) bei erkälteten Tieren stark vermindert ist. Trommsdorff sah bei erkälteten Tieren die Freßfähigkeit der Leukocyten stark herabgesetzt; Keysser fand außerdem den Opsoningehalt um 40—60 Proz. vermindert. Die Befunde erscheinen bei der Wichtigkeit, die sowohl den Opsoninen wie den bakteriziden Serum- bzw. Plasmastoffen bei der natürlichen Resistenz gegen Pneumokokken zukommt, von besonderem Interesse. Möglicherweise haben wir in einer temporären Herabsetzung der normalen Schutzstoffe des Blutes die eigentliche Ursache zu sehen, die es den Pneumokokken ermöglicht, sich in den Lungen anzusiedeln und in den Kreislauf überzugehen.

Die Anschauung, daß die Pneumokokken sich zunächst in der Lunge ansiedeln und daß dann erst die Infektion weiterschreitet, ist übrigens nicht von allen Autoren angenommen; so haben Jürgensen sowie N. Schultze auf die Möglichkeit hingewiesen, daß zuerst eine Allgemeininfektion und dann erst eine sekundäre Lokalisation in den Lungen eintritt, während Buttersack den primären Herd in den Bronchialdrüsen sucht.

Daß bei dem Eindringen der Pneumokokken in den Körper zugleich eine Virulenzsteigerung eintritt, ist wahrscheinlich; allerdings finden sich ja auch bereits unter den auf den normalen Schleimhäuten vegetierenden Pneumokokken nicht selten solche von ziemlich starker Virulenz. Jedenfalls ist eine etwaige Virulenzsteigerung der in den Lungen wuchernden Pneumokokken in der Regel nicht derart, daß die Kokken nunmehr für gesunde Personen bei Inhalation gefährlich sind. Nach Annahme mehrerer Autoren erlangen aber zuweilen die Pneumonieerreger eine solche Virulenz, daß sie infektiös werden und zu Epidemien Veranlassung geben. Zahlreiche ältere Beobachtungen dieser Art sind von Finkler zusammengestellt worden. Besonders unter Bergwerks- und Hüttenarbeitern sind solche gehäufte und dabei durchschnittlich schwere Pneumoniefälle mehrfach beobachtet worden (v. Kutschera u. a.). Wenngleich, wie oben angeführt worden ist, eine solche „Anzüchtung" der Pneumokokken an den menschlichen Organismus an sich nicht unwahrscheinlich erscheint, so bedarf es doch wohl noch weiterer Aufklärung, inwieweit es sich bei diesen Vorkommnissen um wirkliche Ansteckung handelt, oder um gehäufte Disposition durch gemeinsame Schädlichkeiten, die eine größere Anzahl von Personen betreffen. Vgl. auch die Mitteilungen von Reiche & Schomerus über anscheinend infektiöse Pneumokokkenanginen. Auch Leede berichtet neuerdings über epidemisches Vorkommen von Pneumokokkenkrankheiten, die teils als Anginen, teils als atypische, schwere Pneumonien und Bronchitiden auftraten.

5. Die natürliche Heilung der Pneumonie. Krisis und Lysis.

Wie bekannt, erkranken sehr häufig dieselben Personen mehrfach an Pneumonie. Hieraus darf man nur schließen, daß die Pneumonie im Gegensatz zu vielen anderen Infektionskrankheiten keine langdauernde Immunität hinterläßt, nicht aber, daß bei der Heilung der Pneumonie spezifische Immunstoffe nicht beteiligt sind.

Daß spezifische Antikörper im Verlaufe der Pneumonie gebildet werden, ist allgemein anerkannt; wie schon erwähnt, treten ziemlich regelmäßig Agglutinine auf und ebenso ist die Bildung von Opsoninen (Tunicliff u. a.) und Tropinen (Böttcher) bei Pneumonie beobachtet worden. Strittig dagegen ist die Entstehung von spezifischen Schutzstoffen und ihre Beteiligung an der Entstehung der Krisis. Im Tierversuch (an Mäusen bzw. Kaninchen) sind wirksame Schutzstoffe im Blut von Patienten nach der Krisis von G. & F. Klemperer, Römer, Neufeld & Händel gefunden worden, während Foà, Kruse & Pansini, Seligmann & Klopstock, Seligmann, Böttcher (der allerdings bei Prüfung seiner Sera meist sehr große Infektionsdosen benutzte), Strouse im wesentlichen negative Ergebnisse hatten. Huber & Blumenthal geben kurz an, daß die

von ihnen untersuchten postkritischen Sera wohl an Kaninchen, nicht aber an Mäusen eine Schutzwirkung zeigten. Eine Abtötung von Pneumokokken im Blute von Pneumonikern, insbesondere während und nach der Krisis fand Eggers in Plattenversuchen; er führt die Wirkung hauptsächlich auf Phagocytose zurück.

Von Neufeld & Händel ist darauf hingewiesen worden, daß auch das menschliche Normalserum (im Gegensatz zu manchen Tiersera) bisweilen nicht ganz unbeträchtliche Mengen von Schutzstoffen enthalten kann, so daß kleinere Ausschläge nicht zu verwerten sind; andererseits darf man aber auch nicht im Rekonvaleszentenserum einen so hohen Gehalt an Immunstoffen erwarten, wie bei Tieren mit künstlich hochgetriebener Immunität. Trotz dieser Schwierigkeit glauben wir doch, daß wir berechtigt sind, aus unseren Versuchen auf das Vorhandensein spezifischer, neu gebildeter Schutzstoffe im Rekonvaleszentenserum schließen zu dürfen. Einmal nämlich haben wir mehrfach (vgl. auch die Tabelle S. 546) Rekonvaleszentensera gefunden, von denen 0,2 Mäuse bis gegen 0,1 unserer hochvirulenten Kulturen schützte, während wir bei Normalsera in der gleichen Dosis denselben Kulturen gegenüber eine Schutzwirkung bei Infektionsdosen über 0,0001 hinaus nicht gesehen haben. Ferner haben wir mehrfach nachgewiesen (wofür sich in derselben Tabelle Beispiele finden), daß Rekonvaleszentensera nur gegen den homologen Stamm (bzw. gegen einen andern Stamm desselben Typus), nicht gegen heterologe Stämme schützen; dies spricht wohl deutlich dafür, daß es sich um spezifische unter dem Einfluß der Infektion entstandene, nicht um Normalschutzstoffe handelt. Schließlich haben wir einen Fall mitgeteilt, wo sich durch Vergleich des Serums einer Patientin vor und nach der Krisis eine starke Neubildung von Schutzstoffen direkt nachweisen ließ. Wir haben seither noch in 2 (unveröffentlichten) Fällen gesehen, daß die Sera der betr. Rekonvaleszenten in der Dosis von 0,2 Mäuse gegen Kulturmengen von 0,01 bzw. 0,001 schützten, während das Serum der Patienten vor der Krisis gegen 0,0001 desselben Stammes unwirksam war.

Im Phagocytoseversuch in vitro haben die Untersucher ebenfalls widersprechende Ergebnisse erhalten; Strouse fand (bei Benutzung von Meerschweinchenleukocyten) niemals eine phagocytäre Wirkung des Rekonvaleszentenserums auf virulente Pneumokokken, während Böttcher (mit Menschenleukocyten) positive Ergebniss hatte. Mit Rücksicht auf die Beobachtungen von Ungermann u. a. dürfte hier bei weiteren Untersuchungen dieser Art die Verwendung homologer, also menschlicher Leukocyten ratsam sein. Erwähnt sei, daß Seligmann & Klopstock auch die Methode der Komplementbindung heranzogen. Es gelang ihnen aber nicht, im vorkritischen Serum Antigen nachzuweisen (während in Lunge und Milz solches vorhanden zu sein schien), und ebensowenig fanden sie im nachkritischen Serum komplementbindende Antistoffe. Friedberger hat jedoch gegen die Versuchstechnik der Autoren Bedenken erhoben.

Bei den widerspruchsvollen Resultaten erscheint die Frage des Auftretens von Schutzstoffen im postkritischen Serum nicht völlig spruchreif. Freilich können wir uns kaum eine andere befriedigende Vorstellung über die plötzliche Veränderung, die in dem Zustande des Patienten bei der kritischen Heilung eintritt, machen, als daß

wir, wie das von G. & F. Klemperer, Huber, Neufeld & Händel u. a. ausgeführt worden ist, annehmen, die Krisis trete ein, sobald die Konzentration der sich im Blut anhäufenden Antistoffe einen genügenden Grad, einen gewissen „Schwellenwert" erreicht habe. Ein Teil der oben erwähnten negativen Ergebnisse im Tierversuch läßt sich vielleicht durch Nachprüfung mit zu großen Dosen (Böttcher) bzw. ohne exakte Dosierung (Seligmann & Klopstock injizierten Sputum anstatt Reinkultur), sowie durch Verwendung nicht homologer Stämme erklären; ferner ist aus dem Gesagten ersichtlich, daß geringe Mengen von spezifischen Schutzstoffen sich schwer erkennen lassen, und daß in manchen Fällen der Vergleich des Serums vor und nach der Krisis Aufklärung geben kann.

Keinesfalls möchten wir aber die Heilung der Pneumonie immer und ausschließlich auf spezifische Schutzstoffe (Tropine) zurückführen, sondern wir nehmen als sicher an, daß daneben die normalen Schutzstoffe eine Rolle spielen und daß diese insbesondere bei der lytischen Heilung hauptsächlich in Betracht kommen. (Die oben erwähnten negativen Befunde von Strouse bezügl. Antikörper im Rekonvaleszentenserum sind offenbar zum Teil an lytisch Entfieberten erhoben.) Wie oben in dem Abschnitt „Natürliche Immunität" besprochen wurde, haben wir diese Normalschutzstoffe vielleicht hauptsächlich in den „Plasmastoffen" oder „Leukinen" zu suchen. Diese Schutzstoffe sind möglicherweise einer Steigerung (wenn auch keiner spezifischen, immunisatorischen Steigerung wie die Immunstoffe) fähig; in diesem Sinne können wir uns den von den Klinikern festgestellten günstigen Einfluß der Hyperleukocytose bei der Pneumonie vielleicht durch vermehrte Abgabe von „Leukinen" erklären. Möglicherweise wirkt die Hyperleukocytose auch im Sinne einer vermehrten Phagocytose günstig; Rosenow fand auch die Freßfähigkeit der Leukocyten bei Pneumonikern gesteigert.

Wenn wir von der Heilung einer Pneumonie sprechen, so müssen wir dabei zwei Prozesse auseinander halten, die anscheinend in hohem Maße voneinander unabhängig verlaufen, nämlich die lokale Resolution und Restitution in den hepatisierten Lungenlappen und die plötzliche Besserung der allgemeinen Krankheitssymptome, die wir wohl auf die Ueberwindung der bakteriellen Infektion, insbesondere der Allgemeininfektion während der Krisis beziehen dürfen; nur die letztgenannten Vorgänge möchten wir als eine Wirkung der spezifischen Immunstoffe ansehen. Rosenow hat bei einer Anzahl von Pneumonien die Prozesse in den Lungen durch wiederholte Punktion des Krankheitsherdes (bei den ungünstig verlaufenden Fällen auch durch Leichenuntersuchung) verfolgt und zum Teil gleichzeitig durch Blutuntersuchung den Verlauf der Allgemeininfektion untersucht.

Im Beginn der Erkrankung fand Rosenow meist reichlich lebende Pneumokokken im Lungensaft; bei den zur Heilung kommenden Fällen nahm die Zahl der Kokken dann allmählich immer mehr ab und von 20 während und nach der Krisis punktierten Fällen gingen nur bei 6 ganz vereinzelte Kolonien auf; im Gegensatz dazu nahm die Zahl der lebenden Keime in den letalen Fällen immer mehr zu. Dementsprechend erhielt Rosenow auch bei Züchtung aus dem Blut bei günstig ausgehenden Fällen um so weniger positive Befunde, je mehr die Krisis sich näherte. Der Autor fand nun weiter, daß ein in Resolution begriffener Lungenherd bei kritisierten Patienten kaum noch lebende Kokken ent-

hielt, während sich darin sehr zahlreiche Kokken fanden, wenn die Pneumonie gleichzeitig in einem anderen Lappen weiterschritt und zum Tode führte; die in Resolution befindlichen und die frisch ergriffenen Stellen enthielten dann gleich viel Pneumokokken. Diese letzteren Befunde stimmen nicht ganz mit den von Koch, Weichselbaum, u. a. an Schnitten erhobenen überein, wonach die frisch befallenen Lungenteile, besonders die Randpartien der Herde, am meisten Pneumokokken enthalten. Phagocytose beobachtete Rosenow nur in geringem Maße, und zwar waren die gefressenen Kokken meist schon in Degeneration begriffen.

Die Krisis führt Rosenow in einer weiteren Arbeit teils auf Bakteriotropine, teils auf beschleunigten Abbau der Pneumokokkengiftstoffe zurück.

Bei der Resolution des Exsudates tritt bekanntlich eine Verflüssigung ein, die auf autolytische Prozesse zurückgeführt wird (F. Müller). Es ist wahrscheinlich, daß hierbei auch bakterizid wirkende Stoffe entstehen, und zwar nehmen Flexner & Lamar an, daß dabei Seifen (die ja auch sonst als Produkte der Autolyse von Zellen nachgewiesen sind) eine wichtige Rolle spielen. Von besonderem Interesse ist es nun, daß nach Lamar die abtötende und auflösende Wirkung der Seifen auf Pneumokokken durch Immunserum verstärkt wird, wie Lamar sowohl in vitro wie in vivo nachweisen konnte.

V. Anderweitige Pneumokokkenerkrankungen.

Außer bei Pneumonie finden wir den Pneumococcus als häufigen Erreger von Entzündungen in den verschiedensten Organen. Eine detaillierte Aufzählung dieser Affektionen, die größtenteils vom bakteriologischen Standpunkte aus wenig Besonderheiten bieten, gehört nicht in den Rahmen dieses Kapitels. Es sind zum großen Teil dieselben Erkrankungen, die auch als sekundäre Affektionen im Anschluß an eine Pneumonie auftreten können (vgl. den Abschnitt „Komplikationen der Pneumonie").

Eine nicht ganz seltene schwere Erkrankung ist die primäre Pneumokokkenmeningitis, die von Foà & Bordoni-Uffreduzzi, Weichselbaum, Netter, Jacob u. a. studiert wurde; neuerdings hat Rolly 30 Fälle (mit 4 Heilungen) zusammengestellt. Die Affektion ist für uns insofern von besonderem Interesse, da sie einer spezifischen Behandlung zugänglich zu sein scheint (s. unten). Relativ häufig sind ferner Endocarditis (Weichselbaum u. a.) und Otitis media.

Indem wir bezüglich weiterer Literatur auf die Arbeiten von Weichselbaum, Netter, Wandel, Jochmann, Jacob verweisen, seien von sonstigen Pneumokokkenerkrankungen genannt: Angina gelegentlich in schwerer Form und anscheinend infektiös auftretend (Griffon, Reiche & Schomerus), Rhinitis (Abel), Laryngitis, Bronchitis (Ritchie), sehr häufig auch als Mischinfektion bei Tuberkulose beobachtet, primäre seröse und eitrige Pleuritis (Serafini, Weichselbaum u. a.), Parotitis, Peritonitis, besonders häufig bei Kindern (v. Brunn, Jensen und Rohr haben zahlreiche Fälle zusammengestellt), seröse und eitrige Gelenkentzündungen (Herzog), Osteomyelitis, Appendicitis (Ungermann), Epididymitis und Orchitis, Cystitis, fibrinöse Enteritis (Flexner, Curlo), Gallenblasenentzündung (Lenhartz u. a.), Phlegmonen (Robbers), Conjunctivitiden, nicht selten epidemisch auftretend (Axenfeld u. a.), Ulcus serpens corneae (durch die Heilversuche Römers von besonderem Interesse), Erysipel (von v. Leube und Reiche & Schomerus nachgewiesen), Pyosalpinx, puerperale Sepsis (Jacob).

Was die Entstehung dieser Erkrankungen betrifft, so ist bei Anginen und Conjunctivitiden, wie erwähnt, bisweilen ein epidemisches Auftreten beobachtet worden; für die Mehrzahl der Affektionen dürfte aber wohl ebenso wie bei der Pneumonie eine Autoinfektion auf Grund besonderer Disposition anzunehmen sei. Für die Meningitis wird vielfach eine Verschleppung der Erreger auf dem Lymphwege von den Nebenhöhlen der Nase oder der Paukenhöhle aus angenommen; die Mehrzahl der Pneumokokkenerkrankungen der inneren Organe entsteht aber wohl durch Transport der Keime auf dem Blutwege, vielleicht öfters von einer primären nicht weiter beachteten Tonsillitis oder Bronchitis aus.

Die genannten lokalen Pneumokokkenerkrankungen können auch als Teilerscheinungen einer allgemeinen Pneumokokkensepsis auftreten bzw. den Ausgangspunkt einer solchen bilden (vgl. Jochmann). Was die Häufigkeit der Pneumokokkensepsis betrifft, so sah Lenhartz 22 Fälle davon, gegenüber 165 Fällen von Streptokokken- und 33 von Staphylokokkensepsis. Die Mortalität berechnet Jacob auf 90 Proz. gegen 83 bzw. 80 Proz. der genannten beiden anderen Formen.

VI. Bakteriologische Diagnostik der Pneumokokkenkrankheiten.

Der Nachweis der Erreger der Pneumonie geschieht in der Regel durch mikroskopische Untersuchung des Auswurfs, wobei man gleichzeitig vorhandenes Rachensekret möglichst vermeidet; zur Färbung benutzt man verdünntes Karbolfuchsin oder eine der oben zur Kapselfärbung angegebenen Methoden. Findet man dann ausschließlich oder beinahe ausschließlich Diplokokken in der charakteristischen Form und Anordnung, so kann man daraus die Diagnose stellen; die Kapselfärbung gelingt im Auswurf nicht immer. Die Abb. 6 der anliegenden Tafel gibt ein solches Sputumpräparat wieder. Zur Züchtung streicht man kleine Auswurfteilchen, die von anhaftendem Mund- und Rachensekret möglichst befreit, eventuell mehrfach in sterilem Wasser gewaschen sind, auf gewöhnlichem Agar (der aber vorher geprüft sein muß, ob darauf Pneumokokken wachsen) oder besser auf Serum- oder Ascitesagar oder auch Löfflerserum aus; gehen nur spärliche Pneumokokkenkolonien auf, so ist bei dem Vorkommen von Pneumokokken im normalen Speichel bei Deutung des Befundes Vorsicht geboten. Will man die Kulturen zu weiteren Versuchen benutzen, so vermeidet man, wie oben angegeben, wegen der Gefahr der Virulenzabschwächung am besten die Züchtung auf festen Nährböden; man injiziert dann Mäuse subkutan oder intraperitoneal mit ausgewählten Sputumpartikeln und züchtet, nachdem die Tiere an Pneumokokkensepsis eingegangen sind, aus ihrem Blut die Erreger direkt in Serumbouillon.

Vielfach hat man auch zu diagnostischen Zwecken mit der Pravazspritze die erkrankte Lunge punktiert; gelingt es, etwas Alveolarexsudat zu aspirieren, so findet man, wie Monti und viele andere feststellten, darin die Erreger mit ziemlicher Sicherheit. Ueber die Ergebnisse Rosenows bei mehrfach wiederholter Punktion vgl. oben S. 567.

Der Nachweis der Erreger in dem durch Punktion erhaltenen Blut ist bereits oben ausführlich besprochen worden (s. S. 559).

In der Leiche findet man die Pneumokokken am reichlichsten in den frisch erkrankten Teilen bzw. in den Randpartien der Herde; durch das Kulturverfahren kann man nach Morgenroth (Berl. klin. Wochenschr., 1912, S. 665) immer, nach Simmonds in etwa 80 Proz. der Fälle die Erreger auch im Blut und in den Organen nachweisen.

Das Vorkommen von Agglutininen im Blut von Pneumoniekranken und Rekonvaleszenten ist bereits bei Besprechung der Agglutination erwähnt worden; da diese Antikörper meist nur in schwacher Konzentration im Serum vorhanden sind, empfiehlt es sich, die Pneumokokken im unverdünnten Blut wachsen zu lassen. Nach den Untersuchungen von Bezançon & Griffon, Huber, Neufeld u. a. treten die Agglutinine meist erst ziemlich spät, gegen Ende der Krankheit auf; nach Bezançon & Griffon sollen sie oft nur den aus dem Patienten selbst gezüchteten Stamm beeinflussen, was ihre geringe diagnostische Bedeutung vollends einschränken würde. In ähnlichem Sinne äußern sich neuerdings Cotoni & Truche.

Der opsonische Index ist nach den Untersuchungen von Tunicliff, Macdonald u. a. im Beginn der Krankheit meist erniedrigt ,um bei günstigem Verlauf um die Zeit der Krisis über die Norm zu steigen; zur Diagnose wird die Opsoninuntersuchung wohl kaum benutzt.

Was die anderweitigen Pneumokokkenerkrankungen betrifft, so geschieht der Nachweis der Erreger bei Vorhandensein von Sekreten und Exsudaten (Zentrifugieren!) nach denselben Grundsätzen wie bei der Pneumonie; bei Sepsis, Endocarditis (Weichselbaum), schweren Anginen und Laryngitiden (Reiche & Schomerus) und anderen mit schweren Allgemeinerscheinungen einhergehenden Affektionen kann die Untersuchung des strömenden Blutes die Diagnose klären (vgl. Canon, Lenhartz, Jacob, Jochmann, Reiche & Schomerus). Nach Bezançon & Griffon traten bei verschiedenen Pneumokokkenaffektionen auch Agglutinine auf, die vielleicht bisweilen diagnostisch verwertbar sind.

VII. Therapeutische Versuche mit aktiver Immunisierung.

Die Aussicht, eine akut verlaufende Infektion wie die Pneumonie, bei der zweifellos in allen schwereren Fällen ein Uebergang der Erreger in die Blutbahn stattfindet, durch subkutane Injektionen abgetöteter Pneumokokken immunisatorisch zu beeinflussen, ist wohl von vornherein recht gering. Dennoch sind eine Anzahl von Versuchen in dieser Richtung gemacht worden, von denen die von Raw, Willcox, Craig und Rosenow genannt seien. Craig sah bei 6 mit „autogener Vaccine“ behandelten Pneumonien Heilung eintreten. Rosenow, dessen Versuche über die antigene Wirkung der bei der Autolyse von Pneumokokken entstehenden Stoffe bereits früher erwähnt wurden, hat die nach der Autolyse zurückbleibenden Pneumokokkenleibessubstanzen zur Immunisierung benutzt; er sah bei Behandlung von 25 Pneumoniefällen mit diesem Impfstoff neben Indexsteigerung klinische Besserung eintreten.

VIII. Serumtherapie.

Im Anschluß an die oben besprochenen Tierversuche, die die Möglichkeit einer passiven Immunisierung gegen Pneumokokken zeigten, sind schon frühzeitig Heilversuche am Menschen gemacht worden.

Schon G. & F. Klemperer haben Serum immunisierter Kaninchen zur Behandlung der menschlichen Pneumonie versucht; sie und G. Klemperer berichten über 18 so behandelte Fälle, in denen sie nach der Injektion teils vorübergehenden, teils auch bleibenden Temperaturabfall sahen. Weitere Fortsetzung haben diese Versuche jedoch nicht erfahren, ebensowenig wie die von Foà, Foà & Scabia, Jansson mit Kaninchenimmunserum angestellten Heilversuche, die zum Teil anscheinend ebenfalls eine gewisse Wirkung des Serums erkennen ließen.

Sehr zahlreiche Versuche sind mit Pferde-(bz. Esel-)seris gemacht worden. So berichtet Washbourn über 6 mit seinem Pferdeserum behandelte Fälle von Pneumonie, die sämtlich zur Heilung kamen.

Pane hat mit seinem Eselserum 32 Pneumoniefälle behandelt, die alle bis auf 3, die erst in vorgeschrittenem Stadium injiziert wurden, zur Genesung kamen. Das Serum kam subkutan zur Anwendung, die benutzte Serummenge schwankte zwischen 10 und 111 ccm. Nach Pane bewirkt das Serum namentlich rasche Besserung der Allgemeinsymptome und Fieberabfall. Ebenfalls mit anscheinend günstigem Erfolge versuchten das Panesche Serum de Renzi in 16, Fanoni in 6, Dasara-Cao in 9 Fällen.

Bemerkenswert erschienen die Versuche Concettis, der bei einer größeren Zahl von Fällen nichttuberkulöser Meningitis das Panesche Serum intralumbal einspritzte; er erzielte dabei 20 Proz. Heilungen.

Banti & Pieraccini haben dagegen von der therapeutischen Anwendung des Paneschen Serums keinerlei günstige Wirkung gesehen (21 Fälle). Spolverini, der das Serum in 11 Fällen, zum Teil intravenös, anwandte, gibt zwar zu, daß dasselbe das Fieber erniedrige, sowie eine beträchtliche Erhöhung der Leukocytose und vorübergehend das Gefühl des Wohlbefindens bewirke, behauptet aber, daß auch durch normales Pferdeserum, das er in 9 Fällen verwandte, dieselbe Wirkung erzielt werden könne. Etwas bessere Resultate wie mit dem Paneschen Serum glaubte Spolverini in 7 Fällen bei Verwendung menschlicher Sera von Pneumonierekonvaleszenten zu sehen; es traten Pseudokrisen, aber keine Abkürzung der Krankheitsdauer ein. Auch nach Cantieri wird durch das Panesche Serum nur das Fieber und die Allgemeinerscheinungen günstig beeinflußt, während es keinerlei Wirkung auf den Krankheitsprozeß selbst ausübe.

In Amerika und England sind zahlreiche serotherapeutische Versuche bei Pneumonie gemacht worden, mit Sera von Mulford, Lambert u. a., über deren Herstellung und Prüfung meist keine vollständigen Angaben vorliegen (vgl. Tyler, Lambert, Anders); von dem Lambertschen Serum wird angegeben, daß es bei Kaninchen in Dosen von 1,0, mit 0,001 Kultur gemischt und subkutan injiziert, Schutzwirkung zeigte. Die Berichte von Cooke, Park, Wilson & Tage, Rosenthal, Tyler, Sears, Morse, Anders lauten überwiegend

ungünstig, etwas günstiger sprechen sich Mc Farland sowie Snively aus; letzterer empfiehlt große Dosen und gab selbst in einem Fall bis zu 360 ccm. Neuerdings hatte Sill bei Kinderpneumonie ziemlich gute Resultate. Goldsborough, der Mulfordsches Serum in Dosen von 20 ccm mehrfach injizierte, ist von der Heilwirkung des frühzeitig und in großen Dosen gegebenen Serums so fest überzeugt, daß er empfiehlt, dasselbe in jedem Falle anzuwenden. Größere Zusammenstellungen über serotherapeutische Versuche geben Snively mit 106, Goldsborough mit 395 und Anders mit 535 Fällen (darunter allerdings auch Fälle mit Normalserum), von denen 85 = 18,3 Proz. starben. Anders hält die Erfolge der Serumbehandlung nicht für so günstig, daß ihre allgemeine Einführung empfohlen werden könne. Ein klares Urteil kann man aus diesen älteren Zusammenstellungen ebenso wie aus der von Sauer wohl schon deswegen nicht gewinnen, weil sowohl die benutzten Sera wie die Art der Anwendung sehr verschieden gewesen sind.

Mehrfach ist nun versucht worden, die Ursachen der früheren mangelhaften Erfolge zu erkennen und die Herstellungs- und Anwendungsweise des Serums zu verbessern. Dabei stehen im Vordergrund die Fragen nach der Wirkungsweise der Sera, insbesondere die Frage, ob die Gewinnung antitoxischen Serums möglich und erwünscht ist, oder, falls man eine antiinfektiöse Wirkung annimmt, ob dazu Komplement notwendig und ob es in passender Weise im menschlichen Körper vorhanden ist. Dann erhebt sich die Schwierigkeit, ob ein mit einem Stamm gewonnenes Serum auch gegen alle anderen Stämme schützt, oder ob, und wie man ein polyvalentes Serum herstellen muß, ob ferner nicht etwa die Kulturen bei Passagen durch Versuchstiere ihre „Rezeptoren" derart ändern, daß ein mit solchen Passagekulturen gewonnenes Serum vielleicht die Pneumokokken der menschlichen Krankheitsherde gar nicht beeinflußt. Schließlich ist die Möglichkeit zu erwägen, ob nicht die bisherigen unbefriedigenden Ergebnisse zum großen Teile weniger auf die Qualität als auf die Quantität der zugeführten Antikörper zurückzuführen sind.

Tizzoni & Panichi führen die bei der Serumbehandlung der Pneumokokkeninfektionen erzielten, unbefriedigenden und sich widersprechenden Ergebnisse darauf zurück, daß für die Züchtung der zur Immunisierung verwendeten Kulturen ungeeignete Nährmedien benutzt wurden. Sie haben daher ihre Kulturen in einer besonders zubereiteten Nährbouillon gezüchtet, auf welcher nach ihrer Annahme die Pneumokokken imstande waren, in gleicher Weise wie im infizierten Organismus Toxine zu bilden. Die Autoren geben an, mit solchen toxischen Kulturen, welche infizierte Tiere akut töteten, zunächst von Kaninchen sowie später vom Esel und besonders vom Schaf hochwirksame Sera erhalten zu haben. Bei der Immunisierung gingen sie in der Weise vor, daß sie, nach Erzeugung einer Grundimmunität durch Injektion von Kulturfiltraten, den Tieren jeweils gleichzeitig Serum und Kultur in zwei verschiedene Venen injizierten und die Injektion in Zwischenräumen von 10—12 Tagen wiederholten. Die Behandlung mit unveränderter Kultur fanden sie wirkungsvoller wie die mit Filtraten, mit den gewaschenen Bakterienleibern, oder mit besonders hergestellten Extrakten. Die beste Zeit für die Serumentnahme ist beim Kaninchen der 12.—15. Tag nach der letzten

Injektion, beim Schaf und Esel der 20. Tag; die Antistoffe sollen nur während einer kurzen Zeit in maximaler Anhäufung im Blut vorhanden sein. Die Autoren erhielten auf diese Weise Sera, welche Kaninchen in der Dosis von 0,25 ‰ des Körpergewichts gegen eine gleichzeitige intravenöse Infektion mit 0,2 ccm Pneumokokkenkultur schützten, während die Kontrolltiere in 24 Stunden starben. (Ueber die Virulenz der benutzten Kultur findet sich, wenigstens in einer ausführlichen in deutscher Sprache erschienenen Arbeit keine weitere Angabe.) Ebenso vermochten die Autoren Kaninchen, welche mit 0,2 ccm Kultur subkutan infiziert waren, durch intravenöse Injektion der Sera in der Dosis von 0,25 Prom. des Körpergewichts noch zu heilen, wenn im Blut der Tiere bereits Pneumokokken nachzuweisen waren. Mit einer Serumdosis von 2 Prom. des Körpergewichts gelang es Tiere noch zu retten, wenn gleichzeitig infizierte Kontrolltiere bereits verendet waren. Nach der von ihnen geübten Wertbemessung bezeichnen die Autoren ein Serum als 1-, $^1/_2$-, $^1/_4$-wertig, wenn dasselbe in einer Dosis von 1, $^1/_2$ oder $^1/_4$ ccm pro 1 kg Tier gegen die Infektion von 0,2 ccm Kultur Schutz gewährte. Diese Sera sollen stark antitoxisch, aber nur wenig antibakteriell wirken. Von Panichi sind 7 pneumoniekranke Menschen behandelt worden. Die intravenöse Injektion des Serums in Dosen von 15 bis 30 ccm hatte fast immer eine wohltuende Wirkung und einen lytischen Abfall der Temperatur zur Folge. Ausgedehntere Versuche mit dem Serum scheinen leider nicht gemacht worden zu sein.

Auf einem anderen Wege hat Römer vorzugehen versucht. Er benutzte ein in doppelter Hinsicht polyvalentes Serum, welches nicht nur von einer Tierart, sondern von mehreren, und zwar Pferden, Rindern und Schafen gewonnen wurde, die mit zahlreichen verschiedenen Stämmen direkt vom Menschen gezüchteter Pneumokokken behandelt waren. Römer empfahl das Serum zunächst hauptsächlich für die Behandlung bzw. Prophylaxe des Ulcus serpens corneae; später auch zur Behandlung der Pneumonie.

In der Folge hat allerdings Römer die Benutzung verschiedener Tierarten zur Herstellung seines Serums anscheinend wieder aufgegeben. Aber noch in einer anderen sehr wesentlichen Hinsicht hat er die Immunisierungsmethode geändert; während er nämlich eine Zeitlang in der Meinung, daß tiervirulente Pneumokokken ganz andere Antikörper hervorriefen, als originale menschliche Stämme, zur Serumgewinnung nur Stämme benutzte, die ohne Tierpassage fortgezüchtet und daher avirulent geworden waren, ist er später zu der schon von Emmerich, Mennes und vielen anderen empfohlenen Immunisierung mit hochvirulenten Kulturen zurückgekehrt (vgl. Ophthalmologen-Versammlung 1907); dabei wird, um ein polyvalentes Serum zu erzielen, die Immunisierung mit verschiedenen Stämmen virulenter Pneumokokken durchgeführt. Das Römersche Serum ist in der früheren und späteren Herstellungsfom von vielen Autoren sowohl bei Ulcus serpens wie bei menschlichen Pneumonien angewandt worden. Pässler hat mit demselben 24 Pneumoniekranke behandelt, von denen 4 starben; das Serum wurde in wiederholten Dosen von 10—30 ccm gegeben. In der Regel trat 6—12 Stunden nach der Injektion ein erhebliches Sinken der Temperatur ein. Auch auf das Allgemeinbefinden und den Kreislauf hatte die Einspritzung einen günstigen Einfluß. In 6 Fällen kam es nach der ersten, in

4 Fällen nach der zweiten Injektion zur Krisis. Die Wirkung des Serums ist nach Ansicht des Autors zwar noch unvollkommen und unsicher, aber doch allen bisher üblichen Maßnahmen überlegen und seine Anwendung in schweren Fällen jedenfalls angezeigt. Auch in 7 von Knauth behandelten Fällen wurde der Krankheitsverlauf durch wiederholte Gaben von 20 ccm Serum günstig beeinflußt, namentlich in bezug auf das Allgemeinbefinden. In einigen von Lindenstein beobachteten Fällen beeinflußte die Serumbehandlung das subjektive Befinden stets außerordentlich günstig. Aehnlich lauten großenteils auch die weiteren über die Anwendung des Römerschen Serums noch vorliegenden Urteile von Winkelmann, Tauber, Krische, Beyer, May, Crux, Monti, Mann, Gross, Grober, Jürgens, Rodenwaldt, Brüning, Steyrer, doch äußern sich einige dieser Autoren auch im ungünstigen Sinne. Winkelmann hatte unter 16 ausgesucht schweren Pneumonien, welche mit 10—40 ccm Römerschen Serums behandelt waren, 5 Todesfälle. In einzelnen Fällen glaubt er aber doch eine Heilwirkung des Serums annehmen zu können. Tauber sah bei 9 Fällen von Diplokokkenpneumonien einen günstigen Einfluß der Serumbehandlung, während in einigen Fällen mit Mischinfektion kein Erfolg eintrat. Das Serum wurde in Dosen von 10—30 ccm intramuskulär angewandt. Bei 7 Fällen trat im Anschluß an die Serumbehandlung, und zwar in je 2 Fällen nach der ersten bzw. nach der zweiten, und in 3 Fällen nach der dritten Injektion, Entfieberung nach 10—15 Stunden ein. Subjektive Erleichterung und Besserung des Allgemeinbefindens hatte die Serumeinspritzung fast regelmäßig zur Folge.

May, welcher 28 Fälle mit Pneumokokkenserum behandelte, konnte einen objektiven Einfluß der Serumanwendung auf den Allgemeinzustand und auf den Verlauf der Erkrankung nicht beobachten.

Nach Beyer, welcher über 21 mit dem Römerschen Serum behandelte Fälle berichtet, hat dasselbe einen günstigen Einfluß auf das Sinken der Temperatur und bewirkt anscheinend bei frühzeitiger Injektion auch eine Herabsetzung der Mortalität. Steyrer sah auch nach Einspritzung größerer Dosen des Römerschen Serums keine kritische Entfieberung. Krische sah bei intramuskulärer Einspritzung in 10 Fällen (darunter 6 Kinder) einen auffallend günstigen Verlauf. Jürgens sah keinen deutlichen Erfolg des Serums.

Bei Kindern, deren Pneumonien allerdings wegen ihres unregelmäßigen Verlaufs wenig geeignet zur Entscheidung unserer Frage sein dürften, sahen Crux und Monti überwiegend guten, Brüning dagegen keinen Erfolg.

Rodenwaldt berichtet über anscheinend erfolgreiche Behandlung in einem Fall von Pneumokokkensepsis.

Grober verwendete bei 2 Fällen von Pneumokokkenmeningitis das Römersche Serum ohne Erfolg, dagegen erhielt er bei einem dritten Fall, bei welchem 10, 20 und 30 ccm Serum intralumbal gegeben wurde, völlige Genesung und ist geneigt, die Heilung dieses Kranken der günstigen Wirkung des Serums zuzuschreiben. Auch Schlesinger und Kleinschmidt sahen nach intralumbaler Injektion Heilung eintreten.

Bei der Behandlung des Ulcus serpens haben Paul, zur Nedden sowie Zeller, Marx und Cantonnet nur in einzelnen Fällen von der Anwendung des Serums eine günstige Wirkung gesehen;

das Serum wurde in Dosen von 3—30 ccm subkutan gegeben, daneben wurden bisweilen gleichzeitig subconjunctivale Injektionen und Einträufelungen von Serum angewandt. Römer selbst hat über 68 Fälle berichtet, von denen 20, welche sich im ersten Infiltrationsstadium befanden, rasch geheilt werden konnten, während von den 48 fortgeschrittenen Fällen 38 = 80 Proz. zur Ausheilung gebracht wurden. Axenfeld sowie v. Hippel stehen den Berichten über die Erfolge des Serums skeptisch gegenüber.

Um die Ergebnisse der spezifischen Behandlung des Ulcus serpens zu verbessern, ist Römer später dazu übergegangen, neben der Serumdarreichung auch noch die aktive Immunisierung mit abgetöteten Pneumokokken anzuwenden und hat mit diesem kombinierten Immunisierungsverfahren günstige Ergebnisse erzielt. Reiss hat von 26 Fällen von Ulcus serpens 17 mit kombinierter Immunisierung und 9 nur mit aktiver Immunisierung behandelt; die Erfolge waren gut.

Kürzlich hat Schick eine Uebersicht über die bisherigen Erfolge der spezifischen Behandlung des Ulcus serpens gegeben; nach seiner Ansicht ist das Gesamtergebnis wenigstens bei schwereren Fällen nicht günstig. Neuerdings vertritt auch Römers Schüler Gebb (1911) den Standpunkt, daß die bisher angewandten Serumdosen viel zu klein gewesen seien, als daß eine nennenswerte Menge von Antistoffen in die Cornea hineingelangen könne; er berichtet dagegen über gute Erfolge bei subkutaner Einspritzung von 100—300 ccm Serum. Bei Kaninchen sah Miyashita eine Beeinflussung der Hornhautinfektion erst durch große intravenöse Serumdosen von 5,0 pro Kilo Körpergewicht.

Neufeld & Händel (1909) haben einmal auf die Wichtigkeit des Vorkommens atypischer Pneumokokkenstämme hingewiesen, daneben aber vor allem die quantitativen Verhältnisse bei der Serumtherapie der Pneumonie in den Vordergrund gestellt. Sie halten es für notwendig, die Frage der Wirksamkeit des Serums durch intravenöse Injektion größerer Dosen eines exakt ausgewerteten Serums und gleichzeitige Züchtung und Prüfung der betreffenden Erreger bezüglich ihres serologischen „Typus" zu entscheiden. Die Begründung für diese Anschauung geben die oben näher besprochenen Untersuchungen über die atypischen Stämme und über die quantitativen Verhältnisse bei der Wirkung des Pneumokokkenserums. Die Tierversuche von Neufeld & Händel, Ungermann & Kandiba, Neufeld & Ungermann haben gezeigt, daß das Pneumokokkenserum nicht nur bei der Pneumokokkensepsis der Maus und des Kaninchens, sondern auch bei der Pneumonie des Meerschweinchens schützend und heilend wirkt, aber nur dann, wenn eine gewisse Konzentration der Antistoffe im Organismus erreicht wird; die Aussicht, beim Menschen die nötige Konzentration der Antikörper durch subkutane Einspritzung von Serum zu erreichen, dürfte ziemlich gering sein. Die früheren serotherapeutischen Versuche waren meist mit kleinen Dosen und subkutaner Injektion gemacht worden, aus den Berichten ist außerdem fast niemals ersichtlich, in welcher Konzentration die benutzten Sera im Tierversuch wirksam waren. Auf der anderen Seite liegt ein bestimmter Anhaltspunkt dafür, daß die Qualität der Antistoffe an den mangelhaften Erfolgen schuld war, nicht vor; wie in dem Abschnitt „Die Antikörper des Pneumokokkenimmunserums" bereits dargelegt wurde, ist die

Vermutung, daß das Serum eine bakteriolytische Wirkung besitzt, die aber aus Mangel an einem passenden Komplement im menschlichen Organismus nicht zur Geltung kommen könne, ebensowenig begründet wie die Vorstellung, daß nur von einem antitoxischen Serum ein Erfolg zu erwarten sei. Allerdings bietet die natürliche Krisis durchaus das Bild einer Entgiftung, aber der von Klemperer u. a. daraus gezogene Schluß, daß dabei Antitoxine im Spiele sein müssen, ist nicht zwingend. Vielmehr spricht die Wahrscheinlichkeit durchaus dafür, daß die Giftwirkung an das Vorhandensein größerer Mengen von lebenden Pneumokokken im Blut und in den Organen gebunden ist und daß eine Entgiftung eintritt, sobald die Mikroorganismen vernichtet, speziell in Zellen eingeschlossen werden. Wie schon früher ausgeführt wurde, halten wir es durchaus für möglich, daß im Pneumokokkenimmunserum auch gewisse Mengen von Antitoxinen oder Antiendotoxinen auftreten, in keinem Falle dürften dieselben aber eine ausschlaggebende Rolle bei der Pneumokokkenimmunität spielen.

In einer Hinsicht allerdings kommt auch die Qualität der Pneumokokkenantikörper in Betracht, insofern nämlich, als nicht selten atypische Pneumonieerreger vorkommen, die auf die zurzeit erhältlichen Sera überhaupt nicht reagieren; diese Verhältnisse sind oben ausführlich besprochen worden (vgl. S. 543). Neufeld & Händel schlugen vor, an die schwierige Frage, in welcher Weise sich eine spezifische Behandlung der durch atypische Stämme hervorgerufenen Pneumonien ermöglichen läßt, erst dann heranzutreten, wenn es entschieden sei, daß das Pneumokokkenserum in der Stärke, wie wir es jetzt herzustellen vermögen, bei den durch typische Stämme verursachten Erkrankungen eine Heilwirkung zeigt. Um diese Entscheidung zu ermöglichen, seien bei serotherapeutischen Versuchen entweder in allen Fällen oder zum mindesten da, wo eine Pneumonie trotz großer Serumgaben weiter fortschreitet oder gar zum Tode führt, die Erreger zu züchten und daraufhin zu prüfen, ob sie durch das angewandte Serum überhaupt beeinflußt werden*).

Die letztere wesentliche Forderung ist leider bei den neueren Berichten über serotherapeutische Versuche bisher nicht beachtet worden und auch über die Häufigkeit des Vorkommens serologisch atypischer Pneumokokkenstämme liegen größere Untersuchungsreihen, wie sie nur auf Grund eines reichen klinischen Materials möglich sind, noch nicht vor. Wenn Neufeld & Händel eine bestimmte Gruppe von Pneumokokken als typische, alle anderen als atypische, relativ seltene ansehen, so ist das geschehen 1) auf Grund einer Anzahl eigener Untersuchungen, 2) auf Grund der Tatsache, daß die von verschiedenen Stellen (aus Höchst, Darmstadt, Bern) bezogenen Proben von Pneumokokkenheilserum mit einer vorher erwähnten Ausnahme stets nur auf typische Stämme wirkten, 3) auf Grund der Angaben anderer erfahrener Autoren, wonach sie Pneumokokkenstämme, die auf ihre (nach unseren Prüfungen monovalenten, nur gegen typische Stämme wirksamen) Sera nicht reagierten, niemals (Landmann) oder doch nur selten (Römer) angetroffen hätten. Neufeld & Händel

*) Einen sicheren Anhaltspunkt hierfür erhält man wohl am schnellsten durch die Agglutinationsprüfung, die sich nach unseren neueren Erfahrungen auch mit dem Peritonealexsudat von Mäusen, also vor Anlegen einer Reinkultur anstellen läßt, sobald das Exsudat nur reichlich Pneumokokken enthält.

betonen jedoch mehrfach die Notwendigkeit ausgedehnterer Untersuchungen in dieser Hinsicht, zumal mit der Möglichkeit örtlicher und zeitlicher Verschiedenheiten zu rechnen ist.

Ueber Versuche mit intravenöser Injektion von Pneumokokkenserum liegen einige neuere Mitteilungen vor. Beltz behandelte 25 Pneumoniefälle mit intravenösen Injektionen des Merckschen Serums. Gewöhnlich wurden 10 ccm injiziert und wenn kein Effekt eingetreten war, die Dosis am 2. oder 3. Tage wiederholt. Von den 25 Kranken kamen 21 zur Genesung, wovon sieben bis zum 3. Tage und weitere sieben vom 4.—6. Tage kritisierten. Aus einem von Beltz angestellten Vergleich dieser 25 Fälle mit 25 nicht spezifisch behandelten Kranken scheint hervorzugehen, daß unter der spezifischen Behandlung die Krisis früher eintritt als bei nicht mit Serum behandelten Pneumonien. Beltz empfiehlt auf Grund seiner Erfahrungen bei allen frühzeitig zur Behandlung kommenden Fällen die sofortige intravenöse Injektion hoher Serumdosen.

Zu einem günstigen Urteil kommt Weitz, welcher 38 Pneumonien intravenös mit dem Serum des Sächsischen Serumwerkes (nach Neufeld & Händel), und zwar meist mit großen Dosen behandelt hat. Als Anfangsdosis wurden 10—40 ccm gegeben und die Injektion in Abständen von $^1/_2$ Tag 1- oder 2mal, in einigen Fällen auch öfter wiederholt. Von 16 am 2. Tag gespritzten Pneumonien nahmen 12 einen abortiven Verlauf, darunter ein Fall, bei dem vor der Einspritzung etwa 900 Pneumokokkenkolonien aus 10 ccm Blut gezüchtet worden waren. Zwei Fälle waren bereits am 3., zehn am 4. und einer am 5. Tage entfiebert. Bei 3 Kranken trat eine Abkürzung des Fieberverlaufs nicht ein. Ein Fall (Potator) kam zum Exitus, aus dem Blute und den Organen konnten aber keine Pneumokokken mehr gezüchtet werden; vor der Serumanwendung waren dagegen aus 10 ccm Blut 2000—3000 Pneumokokkenkolonien gewachsen, am Tage nach der Injektion nur noch 21 Kolonien, spätere Blutuntersuchungen blieben steril. Auch bei 9 von 14 am 3. und 4. Tag behandelten Fällen war die Temperatur nach 2 Tagen normal, 2mal machte sich kein deutlicher Einfluß auf die Temperatur bemerkbar. Drei Kranke, bei welchen Mischinfektionen vorlagen, starben. Von 7 erst am 5. und 6. Tage zur Behandlung gekommenen Fällen starben 4. Weitz kommt zu dem Schluß, daß das Serum nach Neufeld-Händel bei der Mehrzahl der Pneumonien ein spezifisch wirksames Mittel darstelle und daß seine ausgedehntere Anwendung vor allem zu Beginn der Erkrankung angezeigt sei.

Die Mitteilung von Weitz ist auch insofern von Interesse, als in einigen Fällen durch wiederholte quantitative Blutuntersuchungen der Einfluß des Serums auf die Allgemeininfektion festgestellt wurde; da bei zahlreichen in demselben Krankenhause beobachteten Fällen so große Pneumokokkenmengen niemals in dieser Weise spontan aus dem Blut verschwanden, so darf man hierin wohl auch bei vorsichtiger Beurteilung einen Erfolg des Serums sehen. Die Anwendung desselben Untersuchungsverfahrens bei weiteren serotherapeutischen Versuchen erscheint zweckmäßig, zumal solche quantitativen Aussaaten prognostisch bedeutsam sind; daran kann dann auch sogleich die Prüfung der erhaltenen Kultur gegenüber dem benützten Serum angeschlossen werden (Agglutination bzw. Tierversuch).

Ermutigende Ergebnisse hat auf Grund einer allerdings kleineren Versuchsreihe von 12 Fällen (darunter 3 Kinder) mit dem Neufeld-Händelschen Serum auch Géronne mitgeteilt. Nachdem er sich überzeugt hatte, daß Dosen von 20 ccm (bzw. bei Kindern 10 ccm) ungenügend waren, hat der Autor von größeren intravenös injizierten Mengen (40—80 ccm) einen deutlichen Einfluß auf das Allgemeinbefinden und auf das Fieber, zum Teil auch eine Abkürzung der Krankheit gesehen; normales (Hammel-) Serum, das bei einer Reihe von Patienten zur Kontrolle gegeben wurde, hatte dagegen gar keinen Einfluß.

Nach Géronne wird aber der Ablauf der lokalen Erkrankung der Lunge durch das Serum nicht wesentlich beeinflußt. Dies würde mit dem soeben erwähnten Fall von Weitz, in welchem sich bei der Sektion Lunge und Organe steril fanden (vgl. dazu Jacobsthal, Bericht über die Mikrobiologenversammlung 1912, S. 228) übereinstimmen; in demselben Sinne sprechen wohl auch die oben mitgeteilten Untersuchungen Rosenows, wonach die Aenderungen in dem Charakter des pneumonischen Exsudates bis zu einem gewissen Grade unabhängig davon ablaufen, ob lebende Pneumokokken darin vorhanden sind oder nicht. Im allgemeinen wird man wohl auch auf Grund der Tierversuche erwarten müssen, daß das Serum hauptsächlich auf die Allgemeininfektion wirkt und etwa die Entstehung neuer Herde in den Lungen verhindert; eine Wirkung der zugeführten Antistoffe auf den lokalen Ablauf der Erkrankung in den bereits ergriffenen Lungenteilen ist von vornherein wohl nicht wahrscheinlich. Wie schon ausgeführt wurde, spricht aber vieles dafür, daß die Gefahr der Pneumonie zum großen Teil eben in der Generalisierung liegt; ein sicheres Urteil darüber, wie groß der Anteil der Allgemeininfektion und wie groß der der lokalen Prozesse in den Lungen bei einem ungünstigen Ausgang der Pneumonie ist, können aber wohl nur weitere Untersuchungen ermöglichen, insbesondere auch weitere serotherapeutische Versuche mit gleichzeitig fortlaufender Kontrolle des Keimgehaltes des Blutes in der von Weitz angegebenen Weise.

Zusammenfassend darf man über die Frage der Serumtherapie der Pneumonie wohl sagen, daß ein Urteil über die Aussichten derselben sich zurzeit noch nicht abgeben läßt, daß aber auf Grund der bisherigen Erfahrungen weitere Versuche mit intravenöser Einspritzung großer Dosen von hochwertigem, im Tierversuch genau titriertem Serum bei beginnenden Pneumonien angezeigt erscheinen; sowohl praktische Beobachtungen wie theoretische Erwägungen lassen dabei weniger einen Einfluß auf die lokalen Veränderungen der Lungen als auf die Allgemeinerscheinungen erwarten. Auch wenn man von den klinisch nicht ohne weiteres als solche erkennbaren Friedländer-, Streptokokken- und Streptococcus mucosus-Pneumonien absieht, ist ein Einfluß des Serums nur auf einen Teil der Pneumonien, nämlich auf die durch typische Pneumokokkenstämme bedingten Fälle zu erwarten; wie hoch der Prozentsatz der atypischen Fälle ist, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Es erscheint uns zweckmäßig, auf Versuche

zur spezifischen Behandlung der atypischen Pneumonien so lange zu verzichten, bis die Wirkung eines hochwertigen Serums auf die typischen, durch homologe Pneumokokken verursachten Pneumonien sichergestellt ist. Hierzu bedarf es unbedingt einer bakteriologischen Kontrolle der serotherapeutischen Versuche, auch bezüglich des „Typus" der Erreger, insbesondere in solchen Fällen, die trotz rechtzeitiger Injektion des Serums ungünstig verlaufen. Im Falle eines Erfolges der Serumtherapie werden sich natürlich auch die für den Menschen erforderlichen Serumdosen erst auf Grund klinischer Erfahrung definitiv feststellen lassen.

Was die spezifische Behandlung anderer Pneumokokkenerkrankungen betrifft, so sind die widersprechenden Berichte über die Therapie des Ulcus serpens corneae oben wiedergegeben worden. Ueber die Beeinflussung der Pneumokokkenmeningitis liegen ermutigende Beobachtungen vor (Concetti, Grober, Kleinschmidt) und die Möglichkeit, durch Lumbalinjektion die Antikörper direkt an den Krankheitsherd zu bringen, läßt einen Einfluß auf diese sonst prognostisch recht ungünstige Erkrankung wahrscheinlich erscheinen, so daß ein Versuch bei rechtzeitiger Diagnose stets unternommen werden sollte. Auch bei Fällen von Pneumokokkensepsis im Anschluß an irgendeine lokale Affektion erscheinen Versuche mit Serum, das natürlich auch hier intravenös zu geben wäre, rationell (vgl. auch den oben erwähnten Fall von Rodenwaldt), zumal auch diese Fälle eine bedenkliche Prognose bieten. Gering erscheint dagegen im allgemeinen die Aussicht, lokale Eiterungen und Entzündungen vom Blutkreislauf her durch Antikörper zu beeinflussen, da hier meist die Verteilungsverhältnisse ungünstig liegen werden. Von Interesse ist hierbei eine Beobachtung von Ungermann, wonach das Pneumokokkenserum beim Meerschweinchen in einem Versuch mit subkutaner Infektion, obgleich dieselbe viel schlechter anging und lange nicht so stürmisch verlief wie die pulmonale Infektion, kaum einen Schutz gewährte, die Tiere gingen an der lokalen Entzündung zugrunde, während Blut und Organe frei von Pneumokokken blieben.

Therapeutische Versuche mit Rekonvaleszentensera und mit Normalsera.

Einige Versuche mit Seris von Pneumonierekonvaleszenten seien hier nur kurz erwähnt, da ihnen eine praktische Bedeutung kaum zukommen dürfte. G. & F. Klemperer, Spolverini, Neisser, Audeaud, Hughes & Carter, Huber & Blumenthal, Weissbecker, Marchoux haben, meist in kleinen Versuchsreihen, das Serum von Pneumonierekonvaleszenten zur Behandlung menschlicher Pneumonien benutzt; der Erfolg der Behandlung ist aber verschieden beurteilt worden. Neisser, Audeaud, Marchoux und namentlich Weissbecker beurteilen die Wirkung des Serums im allgemeinen günstig, auch Huber & Blumenthal haben bei 14 von ihnen behandelten Pneumoniefällen eine gute Wirkung auf das subjektive Wohlbefinden der Kranken, dagegen nur in einem Falle Beeinflussung des Krankheitsprozesses selbst beobachten können. Sie glauben, daß im Rekonvaleszentenblut zwar wirksame Stoffe enthalten, aber nicht konzen-

triert genug sind, um die definitive Heilung herbeizuführen. Hughes & Carter haben bei 14 Kranken mit der Serumbehandlung keine Erfolge erzielt.

Schließlich sei hier noch kurz auf die Versuche hingewiesen, bei welchen verschiedene, nicht spezifisch gegen Pneumokokken gerichtete Sera benutzt worden sind; dieselben verdienen schon als Kontrollfälle für die Versuche mit spezifischen Seris Beachtung.

Einige Autoren, wie Bessone, Talamon, Capitan, Raynaud haben Diphtherieserum zur Behandlung der menschlichen Pneumonie benutzt. Bessone berichtet über 21 derartige Fälle und vergleicht sie mit 79 anderen Pneumonien. Bei den mit Diphtherieserum behandelten Kranken trat die Krisis frühzeitiger ein und die Mortalität betrug nur 4,76 Proz. gegen 16,45 Proz. bei den anderen Fällen. Talamon hat bei 50 Pneumoniekranken mit Diphtherieserum ebenfalls günstige Erfolge (Herabsetzung der Temperatur und Besserung des Allgemeinbefindens) gesehen. Die Mortalität betrug 14 Proz. gegen 24 Proz. bei den unbehandelten Pneumoniefällen. Mayweg gibt an, auch bei Pneumokokkeninfektionen des Auges mit Diphtherieserum gute Resultate bekommen zu haben. Auch in den oben genannten Statistiken von Anders und Goldsborough finden sich Mitteilungen über Versuche mit Diphtherieserum.

Von Deutschmann wurde ferner das von ihm durch Fütterung von Tieren mit Hefe gewonnene Serum zur Behandlung von Pneumokokkeninfektionen beim Menschen unter Anwendung von täglichen Dosen von 4—8 ccm bei Erwachsenen und 2 ccm bei Kindern empfohlen. Caravia, sowie v. Hippel haben bei Verwendung dieses Serums bei Ulcus serpens, ersterer auch bei der menschlichen Pneumonie, einen gewissen Erfolg gesehen. Happe beobachtete aber im Tierexperiment bei Kaninchen weder mit Diphtherieserum (ebenso wie Legros) noch mit dem Deutschmannschen Serum eine günstige Wirkung und ebensowenig können Römer, sowie Napp auf Grund ihrer Erfahrungen dem Deutschmannschen Serum einen Einfluß auf die Pneumokokkeninfektionen des menschlichen Auges zuerkennen.

IX. Chemotherapie.

Morgenroth und seinen Mitarbeitern verdanken wir den Nachweis, daß die Pneumokokkensepsis, die bei unseren Versuchstieren bei Verwendung virulenter Stämme sonst stets in kurzer Zeit tödlich verläuft, auf chemotherapeutischem Wege geheilt werden kann. Diese Versuche verdienen sowohl wegen ihrer theoretischen Bedeutung als auch in praktischer Hinsicht das größte Interesse; sie haben zum ersten Mal im Tierversuch die Möglichkeit der Heilung einer fortschreitenden Bakterieninfektion durch Chemotherapie bewiesen und eröffnen die Aussicht, durch weitere Fortschritte auf diesem Wege auch zu praktischen Erfolgen am Menschen zu gelangen.

Morgenroth & Levy gingen bei ihren Versuchen vom Chinin und Hydrochinin aus, die allerdings nur einen minimalen Einfluß auf Pneumokokkeninfektionen zeigten; sie erinnern dabei an die Berichte von Aufrecht über den günstigen Einfluß von Chinin bei der menschlichen Pneumonie. Dagegen erwies sich das nächst höhere Homologon des Hydrochinins, das Aethylhydrokuprein, als wirksam. Es beeinflußt, als Salz in wässeriger Lösung gegeben, sowohl im Schutz- wie im Heilversuch die Pneumokokkeninfektion bei Mäusen aufs deutlichste; im Heilversuch, der 6 Stunden nach der Infektion begann, war der Erfolg sogar noch besser, als bei gleichzeitiger Injektion von Kultur und Präparat; es überlebten dann bis zu 50 Proz. der Tiere. Dabei zeigte sich das Präparat gegen eine Reihe verschiedener Stämme gleich wirksam (Guttmann). Nach dem Vorgange Ehrlichs bei Trypanosomen konnte aber Morgenroth einen arznei-

festen Pneumokokkenstamm gewinnen. Weit besser wurden noch die Erfolge, als Morgenroth und Morgenroth & Kaufmann an Stelle des Salzes die freie Base in Olivenöl gelöst anwendeten; wurde pro 20 g Mäusegewicht 0,4 einer 2-proz. Lösung subkutan mehrere Tage hintereinander gegeben, so konnten bei intraperitonealer Infektion mit erheblichen Multipla der tödlichen Dosis durch prophylaktische Anwendung des Präparates 80—100 Proz. der Mäuse dauernd gerettet werden. Andere chemisch nahestehende Verbindungen ließen nach Morgenroth & Kaufmann bisher keine Vorzüge erkennen.

Zu beachten ist bei diesen Erfolgen allerdings, daß die therapeutisch wirksamen Dosen bisher ziemlich dicht an der Grenze der Toxizität stehen; übrigens ist die Empfindlichkeit der Versuchstiere offenbar recht großen Schwankungen unterworfen, wobei kalte Außentemperatur einen ungünstigen Einfluß zu haben scheint (Morgenroth, Engwer).

Aus den Untersuchungen von Engwer geht hervor, daß das Aethylhydrokuprein nicht nur die Pneumokokkensepsis der Maus, sondern auch die durch intrapulmonale Einspritzung beim Meerschweinchen erzeugte Pneumonie beeinflußt; es gelang bei geeigneter Infektionsdosis (bzw. bei geeignetem Virulenzgrade des Materials, vgl. oben S. 532) in manchen Versuchen alle Tiere zu retten, während die Kontrollen in einigen Tagen an Pleuropneumonie starben. Ferner stellte Engwer Versuche an, bei denen die Infektion eine so schwere war, daß durch Aethylhydrokuprein und ebenso durch spezifisches Serum in der angewandten Menge nur ein kleiner Teil der Tiere gerettet werden konnte; hier zeigte sich, daß eine kombinierte Behandlung mit Serum und dem Präparat deutlich besseren Erfolg hatte, als jedes der beiden Mittel für sich. Die Chemotherapie bestand, wie bei den Versuchen von Morgenroth & Kaufmann, in subkutanen Injektionen der in Oel gelösten Base (etwa 3,0 der 2-proz. Lösung auf 200 g Körpergewicht); die Einspritzungen wurden meist 4 Tage hintereinander wiederholt. Auch bei diesen Versuchen wurden erhebliche Schwankungen in der Gifttoleranz der Tiere beobachtet. Die bisherigen Beobachtungen zeigen jedenfalls, daß sich sowohl septikämische wie pneumonische Pneumokokkenerkrankungen bei verschiedenen Tierarten chemotherapeutisch bekämpfen lassen und daß eine erfolgreiche Kombination von Chemo- und Serotherapie möglich ist.

Ueber Anwendung des Mittels bei der menschlichen Pneumonie hat A. Fränkel auf Grund von 21 Fällen berichtet, die mit innerlichen Gaben von 1—2,5 g täglich behandelt wurden. In 6 Fällen wurde eine günstige Wirkung, nämlich steiler Temperaturabfall beobachtet; dabei trat jedoch 3mal eine Amblyopie ein, die allerdings ohne bleibende Folgen zurückging, nach Fränkel aber doch zur Vorsicht bei weiteren Versuchen mahnt (vgl. Berl. Klin. Woch. 1912, S. 663ff.).

Von sonstigen chemotherapeutischen Versuchen sei erwähnt, daß Rolly bei Pneumokokkenmeningitis die Anwendung von Urotropin empfiehlt; dasselbe geht zum Teil in die Lumbalflüssigkeit über und führt dort zur Abspaltung von Formaldehyd.

Bereits oben wurden die Versuche von Flexner und Lamar erwähnt, wonach Seifen, und zwar besonders Leinölseifen eine ab-

tötende Wirkung auf Pneumokokken haben; diese Wirkung wird durch Zusatz von spezifischem Immunserum beträchtlich verstärkt. Im Tierkörper zeigt sich diese Wirkung ebenfalls, doch muß noch durch Zusatz von Borsäure die Bindung der Seife an das Serumeiweiß verhindert werden. Wie Flexner mitteilte, gelang es durch lokale Applikation des Gemisches von Seife, Immunserum und Borsäure, Affen von einer sonst tödlichen Pneumokokkenmeningitis zu retten.

Literatur.

Abel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 1892.
Anders, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 43, 1777, 1904.
Aoki, Arch. f. Hyg., Bd. 75, 393, 1912.
Arkharow, Arch. de méd. expér., 1892.
Arustamow, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6 und 7, 1887.
Audeoud, Rev. méd. d. l. Suisse rom., 1893.
Aufrecht, Die Lungenentzündungen. Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, 1899.
Axenfeld, Die Bakteriologie in der Augenheilkunde, 1907.
Babes, zit. nach Quensel.
Bachem, Selter & Finkler, Klin. Jahrb., Bd. 23, 540, 1910.
[1] Banti, Deutsche med. Wochenschr., 1888.
[2] — Arch. di anat. norm. e path., Vol. 5, 1890 (Varietäten).
[3] — Lo sperim., 1890 (Varietäten).
Banti & Pieraccini, Lo speriment., 1899.
Bayer, Biochem. Zeitschr., Bd. 5, 368, 1907 und Bd. 11, 58, 1908.
Beco, Arch. de méd. expér., T. 11, 317, 1899.
Belfanti, Rif. med., 1890.
Beltz, Deutsche med. Wochenschr., 1912, Nr. 1.
Berger, Baumgartens Jahresber., 1905, S. 161.
Bernabeo, Rif. med., Vol. 12, Nr. 21.
v. Besser, Zieglers Beitr., Bd. 6, 1889.
Bessone, La cura d. polm. crup. collo siero antidifterico, 1898.
Beyer, Dissert. Jena 1908.
[1] Besançon & Griffon, Pouvoir agglut. du sérum dans les infect. expériment. et humaines à pneumocoques. Compt. rend. soc. Biol., 5. VI. 1897.
[2] — — Recherches sur le mode de dévelopg. et la vitalité du pneumocoque dans les divers sérums. Ibid., 19. II. 1898.
[3] — — Etude exp. des arthrites à pneumocoques. Arch. de méd. expér., T. 2, 705, 1899.
[4] — — Etude de la réaction agglut. du sérum dans les infect. expér. et humaines à pneumocoques. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 14, 449, 1900.
Biondi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2, 1887.
Böttcher, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 98, 93, 1909.
Bonardi, Riv. gen. di clin. med., 1899.
Boni, Deutsches Arch. f. clin. Med., Bd. 69, 542, 1901; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 28, 705; Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., Bd. 3, 657, 1910.
[1] Bonome, Rif. med., 1891.
[2] — Fortschr. d. Med., Bd. 9, Nr. 18, 1891.
[1] Bordoni-Uffreduzzi, Arch. per le scienze med., Vol. 15, 341, 1891.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 305, 1891.
Brünning, Deutsche med. Wochenschr., 1909.
v. Brunn, Beitr. zur klin. Chirurg., Bd. 39, 54, 1903.
Brunner, Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, Bd. 22, 1892.
[1] Bürgers, Tagung der freien Vereinigung f. Mikrobiol., Dresden 1911. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50. Ueber Auflösungserscheinungen an Bakterien, S. 125 und Ueber den Bau der Opsonine und Agglutinine, S. 154.
[2] — Phagocytose und Virulenz. Med. Klin., 1911, Nr. 19.
Bürgers & Meisner, Ueber den Bau der Opsonine, Bakteriotropine und Agglutinine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, 528.
Bulay, zitiert nach Wiens.

Bunzl-Federn, Arch. f. Hyg., Bd. 20, 152, 1894.
Buttersack, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 29.
Canon, Die Bakteriologie des Blutes bei Infektionskrankheiten. Jena 1905.
Cantieri, Morgagni, 9. Januar 1899.
Cantonnet, La presse méd., 1909, Nr. 43.
Capitan, Méd. mod., 1901.
Caravia, Med. rec., Vol. 74, 1908.
Carnot & Fournier, Arch. de méd. expér., T. 12, 1900.
Casati, Lo speriment., 1893, p. 206.
Castellani, Lancet, 2. II. 1907.
Chrom, Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, 103, 1911.
Concetti, Bull. d. R. acad. med. di Roma, 1899. Ref. Baumgartens Jahresber., 1899, S. 59.
Cooke, Brit. med. journ., 1897, p. 1297.
Cotoni & Truche, Ann. de l'inst. Pasteur, 1912, p. 313.
Craig, Med. rec., 1910, Nr. 7.
Cruse, Deutsche med. Wochenschr., 1908.
Curlo, Ref. Baumgartens Jahresber., 1906, S. 69.
Dasara Cao, Ref. Baumgartens Jahresber., 1902.
Denys & Leclef, La cellule, T. 11, 177, 1895.
Deutschmann, Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 19; ferner ebenda, 1908 und 1909.
Dold, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, 419, 1911.
Dürck, Arch. f. klin. Med., Bd. 58, 1897.
Eberth, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 28, 1.
Eggers, Journ. of infect. dis., Vol. 10, 48.
Emmerich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 1897.
Emmerich & Fawitzki, Münch. med. Wochenschr., 1891, Nr. 32.
Engwer, Berl. klin. Wochenschr., 1912 (im Druck).
Eppinger, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse, 3. Jahrg., 1896.
Eyre, Lancet, 1908, Vol. 1, 539.
Eyre, Leatham & Washbourn, Journ. of pathol. and bact., Vol. 11, 246, 1906.
[1]Eyre & Washbourn, Further researches on the pneumococcus. Journ. of pathol. and bact., Vol. 5, 13, 1898.
[2]— — Varieties and virulence of the pneumococcus. Lancet, 1899, Vol. 1, 19.
[3]— — Experiments with Pane's antipneumococcic serum. Ibid., p. 954.
[4]— — Further exper. with Pane's antipneumococcic serum. Brit. med. journ., 1899, Vol. 2, 124.
Fanoni, Rep. of six cases of pneum. treated with antipn. serum. New York med. journ., Vol. 70, 302, 1899.
Fatichi, Lo speriment., 1886.
Fawitzki, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1892.
Finkler, Die akuten Lungenentzündungen als Infektionskrankheit. Wiesbaden 1891.
Fischl, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 18.
Flexner, Ether Day Adress, Boston—New York, 1911.
Foà, Deutsche med. Wochenschr., 1889, Nr. 21; Policlinico, 1890, Nr. 18; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 369, 1893 und Rif. med., Vol. 4, 1895.
Foà & Bordoni-Ufreduzzi, Deutsche med. Wochenschr., 1886, S. 249 u. 568.
Foà & Carbone, Gazz. med. di Torino, 1891 und Rif. med., 1891.
Foà & Scabia, Gazz. med. di Torino, 1892.
[1]Fränkel, A., Kongreß für innere Medizin 1884. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 10 und 11, 1886; Deutsche med. Wochenschr., 1886, Nr. 13 und Leyden-Festschrift, Bd. 2, 103, 1902.
[2]— Berl. klin. Wochenschr., 1912, S. 664 (Chemotherapie).
Fränkel, E., & Reiche, Zeitschr. f. klin. Med., 1892.
Friedländer, Fortschr. d. Med., Bd. 1, 715, 1883; Kongr. f. inn. Medizin, 1884; Virch. Arch., Bd. 87.
Gamaleia, Ann. de l'inst. Pasteur, 1888, Nr. 8.
Gebb, Arch. f. Ophthalm., Bd. 69, 1911; Deutsche med. Wochenschr., 1911, S. 2289; Arch. f. Augenheilk., Bd. 71, 1912.
Germano, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26.

Géronne, Berl. klin. Wochenschr., 1912, Nr. 36.
Gilbert & Fournier, Compt. rend. soc. Biol., 1896.
Goldsborough, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 1, 1681, 1902.
Goldscheider, Deutsche med. Wochenschr., 1892, S. 300.
Grawitz & Steffen, Berl. klin. Wochenschr., 1894.
Griffon, L'agglutination d. pneumococque, Paris 1900. Ref. Baumgartens Jahresber., 1900, S. 41 und Rev. de méd., 1899, p. 981.
Grixoni, Fol. serol., Vol. 8, 308, 1909.
Grober, Münch. med. Wochenschr., 1910.
Gross, Arch. f. klin. Med., 1910.
Guarnieri, Atti dell'acad. med. di Roma, Vol. 4, 1888.
Günther, Deutsche med. Wochenschr., 1892.
Guttmann, zit. nach Morgenroth & Kaufmann, 1912.
Hamm, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 287, 1907.
Happe, 35. Versammlung der ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, 573.
Harnett, Brit. med. journ., 1897.
[1] Heim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 123 (Exsikkator-Konservierung).
[2] — Cytoseroprophylaxe und Pneumonieinfektion. Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 38, S. 1995.
[3] — Ueber Pneumoniekokken. Deutsche med. Wochenschr., Nr. 39, S. 1587.
[4] — Erschließung ergiebiger Quellen von Schutzstoffen. Münch. med. Wochenschrift, 1909, Nr. 1.
Herzog, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 63, 446, 1906.
v. Hippel, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 42.
Hoke, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 692.
Huber, Berl. klin. Wochenschr., 1903, S. 358.
Huber & Blumenthal, Berl. klin. Wochenschr., 1897, S. 671.
Hughes & Carter, Ther. gaz., 1894.
Issaeff, Ann. de l'inst. Pasteur, 1893.
Jacob, Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten, 1909, S. 47.
Jansson, Hygiea, April 1892; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 42, 1892.
Jehle, Wien. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 32.
Jensen, zit. nach Finkler.
Jochmann, Lubarsch-Ostertag, Bd. 10, 226, 1906; Mohr-Stähelins Handb. der inn. Med., Bd. 1, 681, 1911.
Jürgens, Charité-Annalen, 31. Jahrgang.
Jürgensen, Handbuch von Penzoldt-Stintzing.
Keysser, Das Wesen der Resistenzherabsetzung bei Erkältung. Diss. Berlin 1912.
Kindborg, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 573; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, 197, 1905.
Klebs, Arch. f. exper. Pathol., Bd. 4, 1873.
Klein, Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, 1884.
Kleinschmidt, Med. Klinik, 1911, S. 1195.
Klemperer, G., Zeitschr. f. klin. Med., 1892.
Klemperer, G. & F., Berl. klin. Wochenschr., 1891; Zeitschr. f. klin. Med., 1892.
Knauth, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 12.
Koch, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 46, 1881.
Kohn, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 9.
Kokawa, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 80.
Kreibich, Beitr. z. klin. Med. u. Chirurg., 1896, Heft 13.
Krisch, Med. Klinik, 1908, Nr. 44, 1681.
Kruse & Pansini, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 279, 1892.
v. Kutschera, Das Oesterreichische Sanitätswesen, Beilage 1899 und 1910, S. 529. (Vgl. auch Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 51, S. 55.)
Kyes, Journ. of the Amer. med. assoc., 24. VI. 1911.
Lamar, Journ. of exper. med., Vol. 13, p. 1 and 380; Vol. 14, 256, 1911.
Lamar & Meltzer, Journ. of exper. med., Vol. 15, 133, 1912.
Lambert, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 34, 901, 1900.
Landmann, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 48.
Leede, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 71, Heft 3, 1912.

Légros, Compt. rend. soc. Biol., 1901, Nr. 16.
Lenhartz, Die septischen Erkrankungen. Nothnagels Handb. d. speziellen Pathol. u. Therapie, 1899.
v. Leube, Therapie der Gegenwart, Neue Folge, 7. Jahrgang, 1906.
Levy & Aoki, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, 435.
Levy & Steinmetz, Arch. f. exper. Pathol., Bd. 37, 1896.
[1] Leyden, Deutsche med. Wochenschr., 1882.
[2] — Monographie „Pneumonie" in Deutsche Klinik.
Liebermeister, Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 750; Med. Klinik, 1912.
Lindemann, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 38, 233, 1911.
Lindenstein, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 39.
Lipari, Baumgartens Jahresber., 1888.
Lode, Arch. f. Hyg., Bd. 28, 1897.
Lomonaco, Ann. d'igien. speriment., Vol. 20, 101, 1910.
Lucatello, Riforma med., 1887.
Lütscher, Journ. of inf. dis., Vol. 9, 287, 1911.
Macdonald, Trans. path. soc. London, Vol. 57, 45, 1906.
Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 29.
Mann, Münch. med. Wochenschr., 1909.
Marchoux, Ann. de l'inst. Pasteur, 1899, p. 193.
Marx, Arch. f. Augenheilk., 1910.
May, Münch. med. Wochenschr., 1908.
Mayweg, Bericht über die 35. Versammlung der ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg 1908.
Meisner, siehe Bürgers.
Mennes, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 413, 1897.
Metschnikoff, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 5, 474, 1891.
Miyashita, 36. Ophthalmologen-Versammlung, Heidelberg 1912.
[1] Monti, Rif. med., 1888.
[2] — Arch. f. Kinderheilk., Bd. 40, 1908.
Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1912, S. 663.
Morgenroth & Levy, Ebenda, 1911, Nr. 34 und 44.
Morgenroth & Kaufmann, Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin 1912; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, Beiheft S. 71.
Morse, Arch. of Pediatr.; Ref. Journ. of the Amer. med. assoc., 1903.
Mosny, Arch. de méd. expér. et d'anat. path., 1892.
[1] Much, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 496; 1909, S. 2662.
[2] — Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten, Bd. 12, 169.
Napp, Zeit. f. Augenheilk., Bd. 20, 1908.
Zur Nedden, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 2, 1904.
Neisser, Deutsche med. Wochenschr., 1892.
Nenninger, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 54, 1901.
Netter, Compt. rend. soc. Biol., 4. XI. 1887; Revue d'hyg., 1889; Soc. Biol., 1890.
[1] Neufeld, Ueber eine spezifisch bakteriolytische Wirkung der Galle. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 454, 1900.
[2] — Ueber die Erzeugung von Erysipel am Kaninchenohr durch Pneumokokken. Ebenda, Bd. 36, 254, 1901.
[3] — Ueber die Agglutination der Pneumokokken und die Theorien der Agglutination. Ebenda, Bd. 40, 54, 1902.
[4] — Ueber Immunität und Agglutination bei Streptokokken. Ebenda, Bd. 44, 170, 1903.
Neufeld & Dold, Berl. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 2 (Anaphylatoxin).
[1] Neufeld & Händel, Wirkung der gallensauren Salze. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, Heft 3, 1908.
[2] — — Ueber Herstellung und Prüfung von Antipneumokokkenserum und über die Aussichten einer spezifischen Behandlung der Pneumonie. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 159, 1909.
[3] — — Ueber die Entstehung der Krisis bei der Pneumonie und über die Wirkung des Pneumokokkenimmunserums. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, H. 2, S. 166.
[4] — Ueber Vorkommen und Bedeutung atypischer Varietäten des Pneumococcus. Ebenda, Bd. 34, H. 3, S. 293.

[5] Neufeld & Händel, Zur Frage der Serumtherapie der Pneumonie und der Wertbestimmung des Pneumokokkenserums. Berl. klin. Wochenschr., 1912, Nr. 15, S. 680.
Neufeld & v. Prowazek, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 25.
[1] Neufeld & Rimpau, Ueber die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokkenimmunserums. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 40.
[2] — — Weitere Mitteilungen über die Immunität gegen Strepto- und Pneumokokken. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, 283, 1905.
[1] Neufeld & Ungermann, Meerschweinchenpneumonien. Berl. klin. Wochenschrift, 1911, S. 717 u. 1010.
[2] — — Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin 1912. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, Beiheft, S. 71.
Nissen, Fortschritte der Medizin, 1891.
Nunokawa, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 172.
Orthenberger, Münch. med. Wochenschr., 1888, Nr. 49 u. 50.
Ortmann, Virch. Arch., Bd. 70.
Ottolenghi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25.
Otten, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 69, 5, 1909.
Pässler, Arch. f. klin. Med., Bd. 82, 361, 1905.
[1] Pane, Revist. clin. e terap., 1892 u. 1896.
[2] — Rif. med., Vol. 2, 40 1897 und Vol. 4, 246, 1898.
[3] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 664.
Panichi, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43, 188.
Park, Gazz. d. osped., Vol. 24, Nr. 47, 1903.
Pasteur, Compt. rend., T. 92, 159, 1881.
Pastella, Atti d. R. accad. med. di Roma, 1889.
Paul, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 468, 1902.
Pearce, Boston med. and surg. journ., 1897.
Philippi, Münch. med. Wochenschr., 1902.
Philosofeff-Weber, Dissertation, 1904, zit. nach Wiens.
Porges & Neubauer, Biochem. Zeitschr., Bd. 7, 152, 1908.
Prochaska, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 70, H. 5/6, 1901.
Quensel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 468, 1902.
Radziewski, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37.
Rasquin, Arch. de méd. exp., T. 22, 884; Ref. Bull. de l'inst. Pasteur, 1911, p. 82.
Raynaud, Méd. mod., 1901.
Raw, Brit. med. journ., 1910, Vol. 1, 1538.
Reiche & Schomerus, Jahrb. der Hamburger Staatskrankenanstalten, Bd. 12, 289, 1907.
Reiss, Wien. klin. Wochenschr., 1908.
de Renzi, Gazetta d. osped., 1896.
Ritchie, Journ. of path. and bacteriol., Vol. 7, 1901.
Robbers, Deutsche med. Wochenschr., 1906, S. 627 u. 912.
Rodenwaldt, Deutsche med. Wochenschr., 1909.
Roger, Revue génér. d. sc. pur. et appl., 1891.
Rohr, Mitt. a. d. Grenzgeb., zit. Bd. 23, 659, 1911.
Rolly, Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 774, und Münch. med. Wochenschr., 1911, S. 17.
Heidelberg 1902 u. 1903.
[1] Römer, Arch. f. Ophthalmol., Bd. 54, 99, 1902.
[2] — Berichte über die 30. und 31. Versamml. der ophthalmol. Gesellschaft in
[3] — Arch. f. Augenheilk., Bd. 52, 1905.
[4] — Vollendung der Serumtherapie des Ulcus serpens. Bericht über die 34. Vers. der ophthal. Gesellsch. in Heidelberg, 1907.
[5] — Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 44 u. 46.
[6] — 3. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Wien. 1908.
[7] — Experimentelle und klinische Grundlage für die Serumtherapie der Pneumokokkeninfektionen der menschl. Cornea (Ulcus serpens). Wiesbaden 1909.
[8] — Deutsche med. Wochenschr., 1909.
Ronzani, Arch. f. Hyg., Bd. 63.
Rosenow, Baumgartens Jahresber., 1903, S. 62; Journ. of Americ. med. assoc., Vol. 54, I, 1943, 1910; Journ. of inf. dis., Vol. 4, 285, 1907; Vol. 8, 500, 1911; Vol. 9, p. 1 and 190, 1911; Vol. 11, 94, 1912.

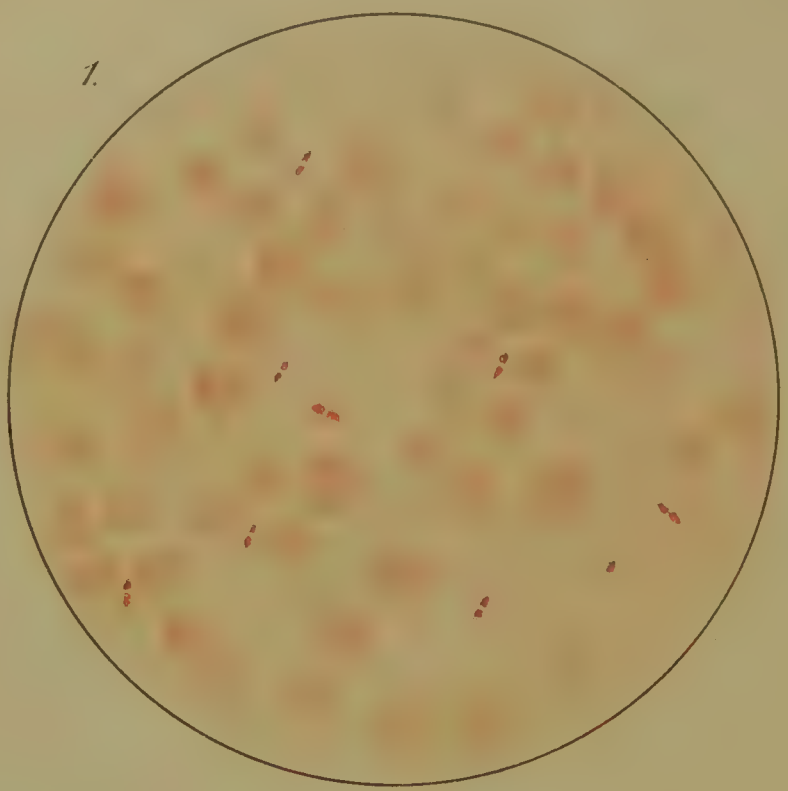
Rosenthal, Med. News, Vol. 77, 851, **1900**.
Sauer, Entwickelung und jetziger Stand der Serotherapie der Pneumonie. Diss. Berlin **1902**.
Schieck, Zeitschr. f. Chemotherapie, Ref., **1912**, H. 6.
Schlesinger, Wien. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 1.
Schmidt, A., Centralbl. f. innere Med., Bd. 14, **1893**.
Schneider, Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 24; Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., Bd. 3, 652; Bericht über die 36. Vers. der deutschen ophthalmol. Ges. in Heidelberg 1910, ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 48, 271.
Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 20 u. 21; **1905**, Nr. 30.
Schultze, N., Arch. de scienc. biol. de St-Pétersbourg, T. 8.
Sclavo, Rivist. d'igiene e di sanità pubblica, **1894**, p. 254.
Sears, Boston med. and surg. journ., **1901**.
Seiffert, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 7, S. 305.
Seligmann, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, 78, **1911**.
Seligmann & Klopstock, Ebenda, Bd. 4, 103, **1909**.
Selter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, 346, **1906**.
Serafini, Assoc. dei Naturalisti e dei med. di Napoli, 8. März 1888.
Sill, Med. record., **1911**, p. 712.
Sittmann, zit. nach Wiens.
Snively, Therap. Gaz., **1901**.
Spolverini, Ann. d'igiene speriment., **1899**, p. 202.
Stephanski, Arch. f. Hyg., Bd. 39.
Sternberg, Bull. of the National Board of Health, April **1881**; Am. journ. of med. sc., Juli **1885**; Deutsche med. Wochenschr., 1887, S. 44 u. 90; Centralbl. f. Bakt., Bd. 12.
Steyrer, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 5, S. 245.
Stolz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24.
Strouse, Journ. exper. med., Vol. 11, 743, **1909**; Vol. 14, 109, **1911**.
Strouse & Clough, John Hopkins Hosp. Bull., **1910**.
Talamon, Progrès médical, **1883**; Méd. mod., **1901**.
Tauber, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 11.
Thost, Deutsche med. Wochenschr., **1886**, S. 161.
Tizzoni & Panichi, R. accad. d. sc. di Bologna, **1903**; Bull. d. sc. med., **1903**; p. 195; Journ. méd. de Bruxelles **1905**; Mem. d. R. accad. d. sc. dell'istituto di Bologna, **1906**.
Tönniessen, Münch. med. Wochenschr., **1911**, S. 2608.
Trommsdorff, Arch. f. Hyg., Bd. 59.
Truche & Gosset, Ann. de l'inst. Pasteur, **1912**.
Tschistowitsch, Ann. de l'inst. Pasteur, **1889**, p. 337 und **1890**, p. 285; Wratsch, **1910**, Nr. 51.
Tunicliff, Journ. of inf. dis., **1911**, p. 302.
Tyler, Journ. of the Amer. med. ass., Vol. 36, 1540, **1907**.
Ungermann, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 269, **1910**; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, 341, **1911**; Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin, **1912**; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, Beiheft, S. 221.
Ungermann & Kandiba, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 40, 24, **1912**.
Vassale & Montanaro, Gazz. d. osped., **1891**.
Vetrano, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, 275, **1909**.
Vopelius, Arch. de méd. exp., **1896**.
[1] Wadsworth, Pneumokokken-Agglutination und Präzipitation. Journ. med. research., Vol. 10, Nr. 2, **1903**.
[2] — Immunisierung, Toxine. Journ. of exper. med., Vol. 16, 54 and 78, **1912**.
Wandel, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 78, 1, **1903**.
Washbourn, Journ. of pathol. and bact., **1894** and **1895**; Brit. med. journ., **1897**, Vol. 1, 510 and Vol. 2, 1849; Lancet, **1902**, Vol. 2, Nr. 20—23 (Croonian Lecture).
Wassermann, M., Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 9.
Weichselbaum, Med. Jahrb., Wien **1886**, S. 483; Wien. klin. Wochenschr., 1888, Nr. 28—32; Kolle-Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorgan., 1. Aufl., Bd. 3 und 4, **1904**.
Weissbecker, Münch. med. Wochenschr., **1898**, S. 202 und 238.
Weitz, Med. Klinik, **1912**, Nr. 26.
Welch, Journ. of the Amer. med. assoc., 23. IV. **1904**.

Wiens, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 32 und Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 65, 53, **1908**.
Willcox, Brit. med. journ., **1909**, p. 1030.
Winckelmann, Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 25.
Wolf, Wien. med. Blätter, **1887**, Nr. 10—14.
Woolsey, Amer. journ. of med. sc., **1911**, p. 864.
Würtz & Mosny, Sem. méd., **1894**.
Zade, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 81.
Zeller, Württemb. Korrespondenzbl., **1904**.

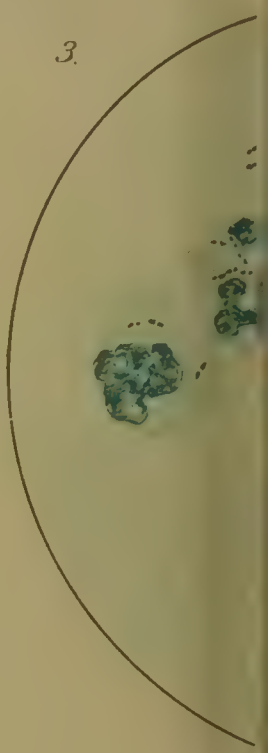
Erklärung der Tafel.

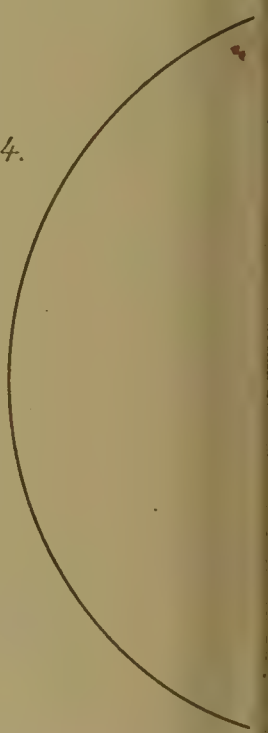
Fig. 1. Pneumokokken im Kaninchenblut. Fuchsinfärbung.
„ 2. Pneumokokken in Serum gezüchtet. Tusche-Ausstrich, Fuchsinfärbung.
„ 3. Phagocytose von virulenten Pneumokokken mit spezifischem Serum in vitro. Färbung mit Mansonscher Methylenblaulösung.
„ 4. Agglutination und Quellung von Pneumokokken in inaktivem Immunserum. Feucht gefärbt.
„ 5. Dasselbe in stärkerer Vergrößerung.
„ 6. Pneumonisches Sputum. Fuchsinfärbung.

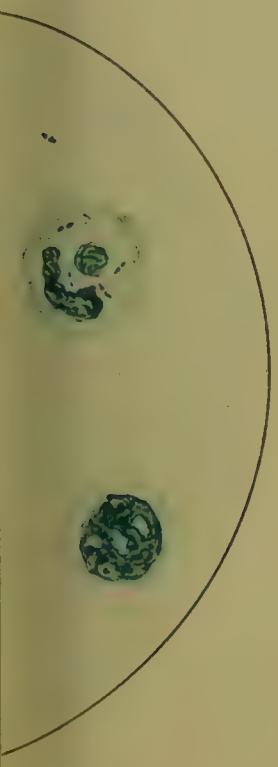
LIBRARY


1.

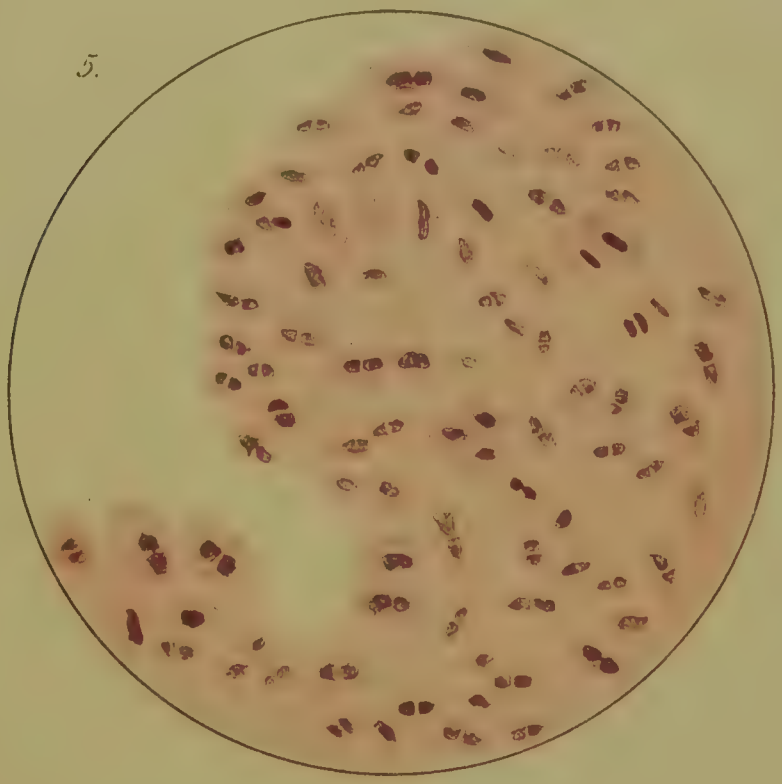
2.


3.

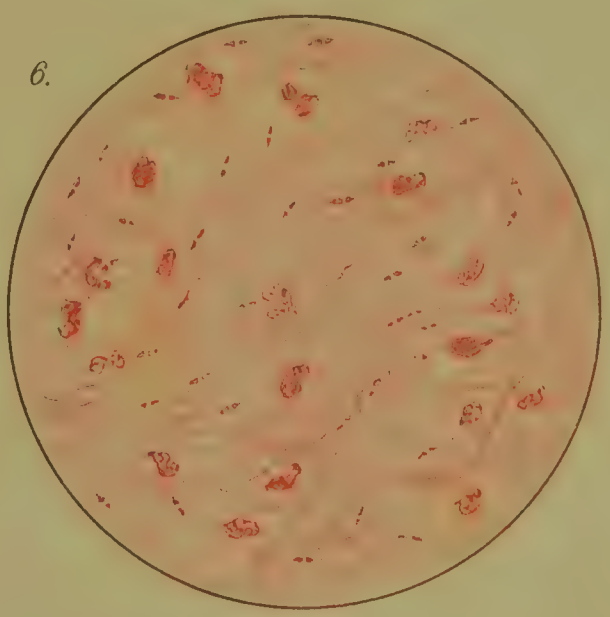

4.



5.



6.



Fischer in Jena

Lith. Anst. F. Weise, Jena.

LIBRARY

VIII.

Uebertragbare Genickstarre.

Von

Stabsarzt Dr. **K. H. Kutscher,**

Berlin.

I. Geschichtliches. Aetiologie.

Die übertragbare sog. epidemische Genickstarre trat im vorigen Jahrhundert zum ersten Male im Jahre 1805 in Europa auf (Genf). Die Krankheit hat indes wahrscheinlich schon im Altertum in Italien geherrscht, wie aus den Mitteilungen des Aretháus und Paulus von Aegina hervorzugehen scheint. Im Jahre 1805 wurde indessen wohl zuerst der Symptomenkomplex, unter dem sie uns jetzt bekannt ist, als eigenes Krankheitsbild genauer beschrieben. In der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts fand dann bald eine Ausbreitung der Krankheit über Frankreich, Italien und Dänemark statt. Ende der 50er Jahre finden wir sie in Schweden und Norwegen. In Deutschland wurde 1855 eine größere Verbreitung der Genickstarre in der Rheinprovinz beobachtet, 1863 trat sie besonders heftig in Westpreußen und Oberschlesien auf. Seit dieser Zeit beobachten wir häufiger kleinere oder größere Epidemien in Deutschland, von denen besonders die oberschlesischen Epidemien 1887 und 1904/1905, sowie das Auftreten der Seuche im Ruhrkohlenrevier 1906/1907 hervorzuheben sind. Schon im Beginn und in der Mitte des vorigen Jahrhunderts ist die Seuche auch in Nord-Amerika verbreitet; zu einer besonders heftigen Epidemie kam es im Jahre 1904 in New-York. Außer in Europa und Nordamerika ist auch das Auftreten der Genickstarre in den Tropen wiederholt beschrieben worden (Kermorgant[89], Jaffé[190], de Haan[91]). Ausführlichere Angaben über den Seuchengang der übertragbaren Genickstarre finden sich bei Hirsch[1], Jäger[2], Rist[3], Jochmann[4] u. a.

Abgesehen von diesem gehäuften, epidemischen Auftreten kommen auch zu Zeiten und in Gegenden, wo keine Genickstarreepidemien herrschen, mehr oder weniger regelmäßig vereinzelte Fälle sogenannter sporadischer Cerebrospinalmeningitis endemisch vor. Diese verdanken demselben Infektionserreger ihre Entstehung wie die epidemischen (Weichselbaum[5], Küster[6] u. a.).

Wenn man davon absieht, daß sich gelegentlich einmal alle möglichen Bakterien, Staphylo- und Streptokokken, Typhus- und Influenzabacillen u. a. als Erreger einer Cerebrospinalflüssigkeit finden,

die indessen sicherlich zu der Aetiologie der übertragbaren Genickstarre in keinerlei Beziehung stehen, sei erwähnt, daß sich zuerst das Interesse der Forscher hauptsächlich dem Pneumococcus als vermeintlichem Erreger der Genickstarre zugewandt hat (Netter, Weichselbaum, Fränkel, Bordoni-Uffreduzzi, Lemoine, Bonome u. a.). Es war schon seit längerer Zeit bekannt, daß Meningitis verhältnismäßig häufig als Komplikation von Pneumonie auftreten kann. Ebenso waren Pneumokokkenmeningitiden ohne Pneumonie beobachtet worden. Es war auch nicht zweifelhaft, daß die durch Pneumokokken hervorgerufenen Meningitiden unter Umständen durch gehäuftes Auftreten einen epidemieähnlichen Charakter annehmen können (Netter[7], Rist[3], Weichselbaum[8], Henke[9]). Allerdings war in solchen Fällen dann gleichzeitig im allgemeinen eine ungewöhnlich hohe Zahl von Pneumonien überhaupt vorhanden, so daß sich auch aus dieser Tatsache allein die häufigere Beobachtung der Pneumokokkenmeningitiden erklären ließ. Ferner muß man bedenken, daß einerseits epidemieartiges Auftreten von Pneumonien beobachtet ist ohne einen einzigen Fall von Cerebrospinalmeningitis, und daß andererseits zu Zeiten und an Orten von Genickstarreepidemien die Zahl der Pneumonien nicht abnorm hoch war. Hieraus ergibt sich ohne weiteres, daß sich bestimmte Beziehungen zwischen Pneumonie und übertragbarer Genickstarre nicht konstruieren lassen. (Vgl. auch Rist[3], Lenhartz[10].)

Erst durch die Entdeckung Weichselbaums[5], der im Jahre 1887 bei sechs Fällen von sporadischer Genickstarre einen gramnegativen, morphologisch, kulturell und biologisch gut charakterisierten Diplococcus — Meningococcus — im Lumbalsekret der Kranken nachweisen konnte, wurde der ätiologischen Forschung ein neues Gebiet eröffnet. Vor Weichselbaum haben übrigens, wie bemerkt sei, vielleicht schon Marchiafava & Celli[13] den Erreger der Genickstarre mikroskopisch im Lumbalsekret von Genickstarrefällen nachweisen können. Da kulturelle Untersuchungen von ihnen nicht angestellt wurden, muß die Frage, ob es sich tatsächlich um den Meningococcus gehandelt hat, offen bleiben (vgl. auch Weichselbaum[14]). Die Beobachtungen Weichselbaums, welche bald von einigen anderen Seiten bestätigt wurden (Goldschmidt[11], Edler[12]), gerieten jedoch scheinbar schnell wieder in Vergessenheit. Weichselbaum verhielt sich in bezug auf seine Schlußfolgerungen über die ätiologischen Beziehungen seines Coccus zur epidemischen Genickstarre außerordentlich reserviert, da die genannten sechs Fälle keiner eigentlichen Epidemie angehörten, sondern sporadische Erkrankungen betrafen. Weichselbaum neigte vielmehr der Auffassung zu, daß die Aetiologie der epidemischen Cerebrospinalmeningitis eine vielfache, nicht einheitliche sei. Auch noch in seiner in der ersten Auflage dieses Handbuches erschienenen Arbeit spricht er sich ähnlich aus.

Erst Jäger[15] gab im Jahre 1895 an, den Weichselbaumschen Diplococcus bei einer Militärepidemie im Württembergischen Armeekorps in 14 Fällen wieder festgestellt zu haben. Im Anschluß an seine Untersuchungen betonte Jäger vor allem jetzt die ätiologischen Beziehungen des Weichselbaumschen Diplococcus zur epidemischen Form der Cerebrospinalmeningitis. Es kann indes heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß Jäger[15–18] bei seinen Untersuchungen, wenigstens in den Kulturen, nicht immer den Weichselbaumschen Meningococcus, sondern neben dem gramnega-

tiven echten Meningococcus in einigen Fällen höchstwahrscheinlich ein allerdings häufig beobachtetes Begleitbakterium des eigentlichen Erregers, den Diplococcus crassus v. Lingelsheim[19], in Händen gehabt hat. Die Beschreibung, welche Jäger später von diesen Kulturen gegeben hat, weicht so außerordentlich von derjenigen Weichselbaums in den wesentlichsten Punkten ab, daß man unmöglich beide Bakterienarten, wie Jäger es wollte, identifizieren kann. Auch die von Jäger[18] auf Grund seiner Agglutinationsversuche erhaltenen Ergebnisse sind, wie wir sehen werden, nicht imstande, die Identität der Jägerschen grampositiven und Weichselbaumschen gramnegativen Diplokokken zu beweisen. Erst in seinen letzten Veröffentlichungen neigt sich Jäger wieder in vielen Punkten seiner Auffassung den Weichselbaumschen Angaben über die charakteristischen Merkmale des Meningococcus zu, wenn auch hier einige Fragen, z. B. die Färbbarkeit nach Gram, die Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse noch nicht völlig widerspruchslos geklärt erscheinen.

Ein Jahr später (1896) veröffentlichte Heubner[22] seine Befunde von fünf in Berlin von ihm beobachteten Fällen von übertragbarer Genickstarre. Heubner konnte im Lumbalsekret in den beiden ersten Fällen zwar mikroskopisch Diplokokken vom typischen Aussehen der Weichselbaumschen Kokken nachweisen, dagegen gelang es nicht, diese zu isolieren. In den drei anderen Fällen erhielt er kulturell sehr zahlreiche Kolonien, welche, wie er selbst angibt, denen des Staphylococcus sehr ähnlich waren. Seine kulturell gewonnenen Kokken waren grampositiv, wuchsen bei Zimmertemperatur auf Gelatine und in Bouillon unter Bildung von Häufchen und Ketten, verhielten sich also von den von Weichselbaum ursprünglich beschriebenen durchaus abweichend. Heubner identifizierte seine Kulturen mit den von Jäger gefundenen und schlug die Bezeichnung Meningococcus intracellularis vor. Mit seinen Kokken wollte Heubner bei einer Ziege eine typische Cerebrospinalmeningitis hervorgerufen haben.

Die Veröffentlichungen Jägers und Heubners haben einerseits ohne Zweifel das Verdienst, das Interesse der Bakteriologen und Kliniker wieder mehr der übertragbaren Genickstarre zugewandt zu haben. Andererseits läßt sich jedoch auch nicht bestreiten, daß durch ihre Arbeiten in vieler Beziehung in die Aetiologie der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis und überhaupt in die ganze Meningokokkenfrage eine gewisse Unsicherheit hineingetragen wurde. Hierdurch wurde bewirkt, daß unter der Bezeichnung Weichselbaum-Jägerscher Meningococcus in den nächsten Jahren von einer großen Reihe von Untersuchern Bakterien als Erreger der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis beschrieben wurden, welche sicherlich in keiner Beziehung zu dieser standen. Vielfach wurde infolgedessen der ursprünglich von Weichselbaum gut und scharf begrenzte Begriff des eigentlichen Meningococcus mehr oder weniger verwischt. Pfaundler[23] unterschied denn auch bald darauf bereits einen „Typus Weichselbaum“ und einen „Typus Jäger-Heubner“.

Es soll davon abgesehen werden, auf alle Arbeiten derjenigen Autoren hier näher einzugehen, welche zweifellos nicht den ursprünglichen Weichselbaumschen Diplococcus in Händen gehabt und beschrieben haben. In der Regel handelte es sich in diesen Fällen um grampositive Kokken oder um solche, die sich der Gramschen Färbung gegenüber wechselnd verhielten oder schließlich um solche,

die schon bei Zimmertemperatur auf den gewöhnlichen Nährböden gedichen und sich gegen äußere Einflüsse, namentlich Austrocknung, sehr resistent erwiesen. Alle diese Eigenschaften kommen dem echten Genickstarreerreger nicht zu, wie durch zahlreiche neuere, mit den ursprünglichen Beobachtungen Weichselbaums durchaus übereinstimmende Untersuchungsergebnisse erwiesen ist.

Andere Untersucher hatten sehr wahrscheinlich wieder neben dem Weichselbaumschen Coccus grampositive Begleitbakterien in Händen und beobachteten nun, da der erstere in den Kulturen sehr schnell zugrunde ging, den Uebergang des einen Typus in den anderen (Sorgente[24, 25], Lepierre[26], de Padua & Lepierre[27], Birnbaum[28], Buchanan[29], Michaelis[30], Fridberg[31], Nuthal & Hunter[32], Lazarus-Barlow[33], Claude & Bloch[34], Vanzetti[35], Sörensen[36], Weyl[37], Kob[38], Lafforgue[39], Castellani[40], M' Donald[41], Vansteenberghe & Grysez[42]).

Eine größere Anzahl von Autoren erwähnt zwar in ihren Veröffentlichungen die ätiologische Bedeutung des Meningococcus, ohne indes auf seine kulturellen und biologischen Eigenschaften näher einzugehen, so daß sich keine sicheren Schlüsse aus ihren Angaben ziehen lassen (Grawitz[43], Schiff[44], Pachioni[45], Hoffmann[46], Meinhold[47], Marchal[48], Foster[49], Chapin[50], Wilson[51], Ferrer[52], Mc. Gahey[53], Berg[54], Fisher[55], Close[56], Horcicka & Poledne[57]).

Die ätiologische Bedeutung des Weichselbaumschen Diplococcus für die epidemische Genickstarre wurde aber weiterhin durch eine große Reihe von Befunden erhärtet, welche genau mit der ursprünglich von Weichselbaum[5] gegebenen Beschreibung des Meningococcus übereinstimmen. Es sind hier vor allem zu erwähnen die Arbeiten von Councilman, Mallory & Wright[58], Canuet[59], Faber[60], Albrecht & Ghon[61], Bonhoff[62], Bettencourt & França[63], Lenhartz[10], Rist[3], Weichselbaum[64], Weichselbaum & Ghon[65], v. Drigalski[66], Jacobitz[67], Schottmüller[68], Manteufel[69], Jochmann[4], v. Lingelsheim[19], Martini & Rohde[70], Salomon[71], Lewkowitz[72], Mariotti-Bianchi[73], Libman[74], Cochez & Lemaire[75], Leschziner[76], Koplik[77], Flügge[78], Kolle & Wassermann[79], Ostermann[80], Küster[6], Kirchner[81], Dieudonné, Wöscher & Würdinger[82], Löwenstein[83], Eschbaum[84], Kutscher[85], Herford[86], Bruns & Hohn[87]).

Rautenberg[88], der die bakteriologischen Befunde bei der Kehler Militärepidemie (1903/04) beschreibt, hat offenbar ebenfalls den Diplococcus Weichselbaum in Händen gehabt, wenn auch seine Resultate z. B. bezüglich der Färbung (wechselndes Verhalten gegen Gram) teilweise nicht völlig einwandsfrei erschienen.

II. Morphologie, Färbbarkeit, kulturelles Verhalten, bakteriologische Diagnose, Widerstandsfähigkeit, Tierpathogenität, Giftbildung.

1. Morphologie und Färbbarkeit.

Der Micrococcus Weichselbaum ist ein Diplococcus, welcher im allgemeinen im mikroskopischen Bilde die größte Aehnlichkeit mit dem Gonococcus besitzt. Sowohl in mikroskopischen Ausstrichpräparaten von Lumbalsekret bzw. Krankheitsprodukten, als auch namentlich in Kulturen sind die Kokken in der Regel in Paaren angeordnet (Semmelform). Bemerkenswert ist die Verschiedenheit der Korngröße

und -form sowie der Färbbarkeit der einzelnen Individuen. So findet man namentlich, sogar schon in jungen (24 Std.) Kulturen, sehr häufig Riesenkokken, welche oft sehr stark gefärbt erscheinen, neben mittelgroßen und kleineren Formen, ferner fast stets schwach, oft nur schattenhaft und unregelmäßig gefärbte Involutionsformen. Auch die erwähnten Riesenkokken scheinen Degenerationsformen darzustellen. In 48-stündigen Kulturen sind diese Erscheinungen in der Regel sehr deutlich ausgeprägt. Regelmäßig wird bei dem Meningococcus in Kulturen die Bildung von Tetraden beobachtet. Kettenbildung bei Meningokokken, welche von einigen Autoren beschrieben wird (Jäger[1], [4], Heubner[5], Sorgente[6], [7], de Padua & Lepierre[8]), kommt bei einwandsfreien Stämmen nicht vor oder stellt, falls es sich um ganz kurze Ketten handelt, ein zufälliges, beim Anfertigen (Ausstreichen) der Präparate entstandenes Kunstprodukt dar (Bettencourt & França[9], Kolle & Wassermann[10], v. Lingelsheim[11], Flügge[12] u. a.). Die intracelluläre Lagerung des Meningococcus im Körper der Erkrankten ist zwar in vielen Fällen ausgesprochen, aber durchaus nicht in jedem Falle charakteristisch für dieses Bakterium. Die Meningokokken werden im Lumbalsekret häufig, in manchen Fällen sogar ausschließlich, auch außerhalb der Leukocyten gefunden (v. Lingelsheim[11], Flügge[12] u. a.). Andererseits aber teilt der Meningococcus die Eigenschaft der gelegentlichen intracellulären Lagerung, welche lediglich ein Ausdruck des physiologischen Vorganges der Phagocytose bei Entzündungsvorgängen ist, im Lumbalsekret und besonders im Nasenrachenschleim mit einer großen Reihe anderer Kokken (Strepto-, Pneumo-, Staphylokokken, Diplococcus crassus v. Lingelsheim, Micrococcus catarrhalis u. a.).

Bezüglich der Färbbarkeit ist zu bemerken, daß sich der Meningococcus mit den basischen Anilinfarben schnell und leicht färbt. Gegen die Gramsche Färbung verhält er sich stets negativ (Weichselbaum[13], Albrecht & Ghon[14], Bonhoff[15], Bettencourt & França[9], Rist[16], Schottmüller[17], Lord[18], Lewkowicz[19], Mariotti-Bianchi[20], Cochez & Lemaire[21], Jacobitz[22], Jochmann[23], v. Lingelsheim[11], Flügge[12], Kolle & Wassermann[10], Martini & Rohde[24], v. Drigalski[25], Leschziner[26], Collins[27], Küster[28], Kutscher[29], Dieudonné[30], Fromme[31], Konrich[32], Manteufel[34], Shennan & Ritschie[35] u. a.). Gegenteilige Beobachtungen anderer Autoren, welche ein wechselndes Verhalten des Meningococcus gegenüber der Gramschen Färbung auf den etwaigen Einfluß des Nährbodens oder das Alter der Kulturen zurückführen wollten (Heubner[5], Jäger[1–4], Rautenberg[36], Michaelis[37], de Padua & Lepierre[8], Sorgente[6], [7], Weyl[38], Kob[39], M'Donald[40], Vansteenberghe & Grysez[41]) beruhen höchstwahrscheinlich darauf, daß die betreffenden Untersucher neben dem echten Meningococcus noch andere Diplokokken (grampositive) oder überhaupt keine Meningokokken in Händen hatten. So verhält sich namentlich der häufig neben dem Meningococcus sowohl im Lumbalsekret als auch im Nasenrachenschleim gefunden, im großen und ganzen grampositive, sogenannte Diplococcus crassus (v. Lingelsheim[11]) oft der Gramfärbung gegenüber wechselnd, so daß man gerade bei dieser Bakterienart häufig neben positiv gefärbten Kokken auch solche findet, welche die Kontrastfärbung annehmen. Die Mitteilung von Weichselbaum[13] und Albrecht & Ghon[14], daß ihre Meningokokken trotz jahrelanger

künstlicher Fortzüchtung durchaus streng ihre ursprünglichen Eigenschaften, namentlich aber ihr gramnegatives Verhalten bewahrt hätten, kann Verf. auf Grund eigener Beobachtung an einer großen Reihe von längere Jahre fortgezüchteten Meningokokkenstämmen durchaus bestätigen.

Eine unerläßliche Bedingung für den richtigen Ausfall der Gramschen Färbung ist naturgemäß ihre sachgemäße Handhabung. Die Ausstrichpräparate müssen in gleichmäßig dünner Schicht angefertigt sein, da es sonst wohl zuweilen, namentlich bei etwas schwacher Entfärbung, vorkommen kann, daß an sehr dicken Stellen des Präparates einige Kokken nicht entfärbt werden bzw. die Gegenfärbung annehmen. Es ist empfehlenswert, bei der Anfertigung von Grampräparaten sicher grampositive Bakterien (z. B. Staphylokokken) zur Kontrolle daneben zu färben.

Zur Anstellung der Gramschen Färbung empfiehlt sich folgendes Verfahren (vgl. Kolle & Wassermann[10]):

1. Karbolgentianaviolett 3 Minuten (1 g Gentianaviolett, 10 ccm Alkohol absol., 100 ccm 5-proz. Phenollösung).
2. Lugolsche Lösung $1^1/_2$ Minuten (1 Jod, 2 Jodkali, 300 Wasser).
3. Entfärbung in 3-proz. Aceton-Alkohol einige Sekunden.
4. Abspülen mit Wasser, Trocknen.
5. Gegenfärbung in verdünnter Karbolfuchsinlösung etwa 10 Sekunden.

Auch das von v. Lingelsheim[11] angewandte und empfohlene Verfahren der Gramfärbung (Karbolgentiana 30 Sekunden, Lugol 30 Sekunden, absol. Alkohol 30 Sekunden, Wasserspülung, gut Trocknen, Gegenfärben) gibt sehr gute, sichere Resultate.

2. Kulturelles Verhalten.

Das Wachstum des Meningococcus erfolgt in künstlichen Kulturen nur bei Temperaturen über 25° C, am besten bei 37° C, niemals bei Zimmertemperatur (Weichselbaum[13], Albrecht & Ghon[14], Cochez & Lemaire[21], Bettencourt & França[9], Schottmüller[17], Jochmann[23], Rautenberg[36], v. Lingelsheim[11, 33], Flügge[12], Kolle & Wassermann[10], Manteufel[34], Davis[42], Kutscher[48]). Nach Lieberknecht[43] wird das Wachstum bei niederen Temperaturen durch Zusatz von Hämatin zum Nährboden begünstigt. Die höchste Temperatur, bei welcher noch Wachstum zustande kommt, beträgt nach Albrecht & Ghon[14] 42° C, nach v. Lingelsheim[11, 33] 43° C. Das Wachstum ist streng aërob (Albrecht & Ghon[14], Bettencourt & França[9], v. Lingelsheim[11]).

Zur Gewinnung von Kulturen aus dem menschlichen Körper und für die Fortzüchtung der ersten Generationen auf künstlichem Nährsubstrat ist unter allen Umständen die Benutzung von Nährböden erforderlich, welche genuines tierisches, am besten menschliches Eiweiß enthalten.

Ein ausgezeichnet brauchbarer Nährboden für die Kultivierung aus Untersuchungsmaterial ist schwach alkalischer Agar, welcher mit menschlicher Ascites- bzw. Hydrocelenflüssigkeit oder Pleuraexsudat versetzt ist (Bettencourt & França[9], Jäger[44], v. Lingelsheim[11, 33], Kolle & Wassermann[10], Heymann[45], Jochmann[23]). Die Benutzung von Ascitesagar (1 Teil Ascites, 3 Teile Agar), dem man zur Beförderung des Wachstums nach Jochmann[23] eventuell $1^1/_2$ Proz. Traubenzucker, nach Esch[47] 1 Proz. Maltose zusetzen kann, erleichtert die Auffindung etwa vorhandener Meningokokken ganz wesentlich wegen der charakteristischen Beschaffenheit der Oberflächenkolonien auf

diesem Nährboden. Sobald die Kolonien (auf Verdünnungsplatten) nicht zu eng stehen, erscheinen sie hier nach etwa 20 Stunden langem Wachstum bei 37° als runde, grau durchscheinende, matt feuchtglänzende, leicht erhabene Scheiben mit einem Durchmesser von 1—3 mm, welche bei makroskopischer Betrachtung mit Vibrionenkolonien die größte Aehnlichkeit besitzen. Bei der Untersuchung mit schwacher Vergrößerung sind die Kolonien gelb durchscheinend, kreisrund, homogen. Der Rand ist meist glatt, zuweilen leicht gewellt. Die Kolonie läßt sich leicht abstechen und gewöhnlich in Bouillon oder Kochsalzlösung gut verreiben. Nach 48-stündigem Wachstum haben die Kolonien häufig einen Durchmesser von etwa 3—4 mm erreicht. Ihr Zentrum ist leicht erhaben, oft schon zu dieser Zeit, gewöhnlich aber erst etwas später, bräunlich gefärbt. Um das Zentrum herum findet sich eine etwas flachere periphere Zone (Bettencourt & França[9], v. Lingelsheim[11], Heymann[45], Jochmann[23], Kutscher[29]). Die von Bettencourt & França[9] zuerst beobachteten, sowie von Rautenberg[36] und Jacobitz[22] später ebenfalls beschriebenen sogenannten „kristallinischen Auflagerungen" der Kolonien sind für den Meningococcus nicht charakteristisch. Sie können fast regelmäßig auch bei anderen, namentlich den in dem Nasenrachensekret vorkommenden Diplokokken (Diploc. flavus) beobachtet werden (Kutscher[29]). Strichkulturen auf schräg erstarrtem Ascitesagar bilden in 18—20 Stunden bei 37° einen grau durchscheinenden, mattglänzenden homogenen, üppigen Rasen, welcher häufig einen leicht gewellten Rand und einzelne seitwärts liegende Kolonien zeigt. Mit der Platinöse abgehoben, erscheint die Kulturmasse der auf Ascitesagar gewachsenen Meningokokken grauweiß ohne Pigment.

Nach Esch[47] zeigen Meningokokken ein besonders schnelles und üppiges Wachstum auf einem Hammelblut-Maltose-Ascites-Agar (60 ccm Peptonagar, 20 ccm steriles defibriniertes Hammelblut, 10 ccm Ascites, 1 g Maltose gelöst in 3 ccm Bouillon). Bereits nach 8 Stunden sollen die Kolonien Stecknadelkopfgröße erreichen, nach 12 Stunden üppiges Wachstum eingetreten sein. Durch Verwendung dieses Nährbodens läßt sich nach Esch die bakteriologische Diagnose nicht unwesentlich beschleunigen.

Als Ersatz für den nicht immer ohne Schwierigkeiten zu beschaffenden Ascitesagar kommt in erster Linie der von Kutscher[46] angegebene Placenta-Rinderserumagar in Frage.

Möglichst frische menschliche Placenta wird in kleine Stücke geschnitten und mit dem ausfließenden Gewebssaft usw. gewogen. Unter Zusatz der doppelten Gewichtsmenge Wasser wird dann wie aus Fleisch ein neutraler $2^1/_2$-proz. Agar bereitet, der als Zusätze $^1/_2$ Proz. Kochsalz, 1 Proz. Traubenzucker, 2 Proz. Nutrose und 2 Proz. Pepton Chapoteaut erhält. Der Agar wird in Kölbchen von 100—200 ccm abgefüllt vorrätig gehalten. Zum Gebrauch werden drei Teile des gelösten und auf etwa 50° C abgekühlten Agars mit einem Teil auf dieselbe Temperatur angewärmten sterilen Rinderserums vermischt und zu Platten gegossen. Der fertige Nährboden ist klar durchsichtig und reagiert leicht alkalisch.

Auf dem Placenta-Rinderserumagar gedeihen Meningokokken auch in der ersten Generation ebenso üppig wie auf Ascitesagar. Sie bilden leicht erkennbare, kreisrunde, helle, durchsichtige, graublaue Kolonien, die in 18—20 Stunden bei 37° einen Durchmesser von etwa 2—3 mm erreichen. Diese sind im allgemeinen etwas kompakter und saftiger als gleich alte auf Ascitesagar gewachsene Kolonien. Nach 48 Stunden beträgt ihr Durchmesser

3—4 mm. Ihr Aussehen bei schwacher mikroskopischer Vergrößerung bietet die gleichen Verhältnisse wie auf Ascitesagar.

Gute kulturelle Erfolge hatten mit diesem Nährboden außer dem Verf. G. Mayer[52] und Lieberknecht[43]. Letzterer sieht das wirksame Prinzip des Placentaagars in den in ihm vorhandenen Bestandteilen des menschlichen Placentarblutes. Er gibt an, durch Zusatz von Hämatin zu gewöhnlichem Agar ebenfalls gute Züchtungsresultate erzielt zu haben.

Conradi[61] empfiehlt in Fällen, in denen Ascitesflüssigkeit nicht zu beschaffen ist, die mit Agar vermischte Lumbalflüssigkeit des Kranken zur Züchtung der Meningokokken.

10—20 ccm der Lumbalflüssigkeit werden klar zentrifugiert und 1 bis 2 Stunden lang bei 60° C erhitzt, sodann 1:3 mit lackmusneutralem, auf 45° abgekühlten Agar vermischt und zu Platten verarbeitet. Hierauf wird der Bodensatz der Punktionsflüssigkeit auf 2—3 Petrischalen ausgestrichen. Jede der letzteren wird in einer mit 1 Prom. Sublimat hergestellten feuchten Kammer bebrütet. Das Wachstum der Meningokokken ist nach Conradi ebenso üppig wie auf Ascites-Agar.

Ein weniger gutes Wachstum läßt sich erzielen auf Wassermanns Nutroseserum und auf Serumagar (Manteufel[34], Schottmüller[17], Jochmann[23], v. Lingelsheim[11]). Auf dem Löfflerschen Diphtherienährboden, der von manchen Seiten empfohlen wird (Rautenberg[36], Jochmann[23], Jäger[44], Ditthorn, v. Leliwa, Lieberknecht & Schuster[49], Venema[50], Esch[47]), bildet der Meningococcus kleinere, kompaktere Kolonien als auf Ascitesagar. Das Wachstum ist schleimigzähe, beinahe schmierig, so daß sich die Kulturmasse nur schwer vom Nährboden abstreichen läßt. G. Mayer[53], Trautmann & Fromme[76], sowie Stövesandt[79] sahen auf Löfflerserum bei einigen Meningokokkenstämmen Bildung von gelblichem, Wolf[54] von bräunlichem Farbstoff. Nach McKee[51] läßt sich das Löfflerserum zur kulturellen Differenzierung von Meningokokken und Gonokokken verwenden. Nur die ersteren wachsen, die letzteren dagegen auf Löfflerserum überhaupt nicht.

Der von Kalberlah[55] gemachte Vorschlag, zur Vermeidung der durch ev. Abkühlung des Untersuchungsmateriales herbeigeführten Schädigung der Meningokokken möglichst reichliche Mengen von Lumbalflüssigkeit direkt in Löfflerserumröhrchen aufzufangen, dürfte sich nur dann zur Ausführung empfehlen, wenn man sich durch eine mikroskopische Untersuchung des Materials vergewissert hat, daß dieses neben Meningokokken keine Bakterien enthält, welche die letzteren leicht überwuchern können (Diploc. crassus, Staphylokokken).

Etwas besseres Wachstum als auf dem Löfflerschen Nährboden zeigen die Meningokokken auf Buchananserum (75 ccm Rinderserum, 25 ccm Bouillon, 1 Proz. Traubenzucker mit Zusatz von 0,5:10000 Neutralrot). Die Wachstumsbegünstigung ist nach Esch[47] dem höheren Traubenzuckergehalt dieses Nährbodens zuzuschreiben. Auf die wachstumsbefördernde Wirkung des Traubenzuckers weisen u. a. auch besonders Jochmann[23], Albrecht & Ghon[14], Elser & Huntoon[56] sowie Dunham[57] hin.

Besonders die Menschenblutnährböden (Blutagar, Blutbouillon) eignen sich nach Schottmüller[17] und Lenhartz[58], sowie Salomon[59], Cochez & Lemaire[21], Martini & Rohde[24], Elser & Huntoon[56] u. a. zur Kultivierung der Meningokokken. Jochmann[23] empfiehlt einen Blutagar aus 5 ccm Agar und 3 ccm flüssigem Menschenblut. Martini & Rohde[24] konnten Meningokokken direkt aus Krankenblut züchten, indem sie 20 ccm Blut auf drei Röhrchen Bouil-

lon verteilten. Auf Blutagar bildet der Meningococcus einen grauvioletten Belag, dessen Farbe auf den genannten Nährboden gegossener Milch ähnlich sieht, und der hierdurch ein charakteristisches Aussehen erhält (Schottmüller[17]). Diese Angaben konnten von Neumann[60] bestätigt werden, jedoch soll die Farbe des Kulturrasens in ihrer Intensität sehr schwanken. Mc.Kee[51] empfiehlt wiederum den Menschenblutagar zur Differentialsdiagnose zwischen Meningo- und Gonokokken. Die ersteren bilden auf ihm die erwähnten erhabenen, breiten, bläulichen Kolonien, während Gonokokken im Gegensatz hierzu nur in kleinen, farblosen, flachen Oberflächenkolonien wachsen.

Gewöhnlicher Peptonagar ist für die Erstzüchtung der Meningokokken nach dem übereinstimmenden Urteil der Autoren ungeeignet. Wenn bei Züchtung aus Krankheitsprodukten gramnegative Diplokokken auf diesem Nährboden ohne jeden Zusatz in der ersten Generation sogleich gedeihen, so spricht dieses Verhalten mit einiger Wahrscheinlichkeit gegen ihre Meningokokkennatur.

So weit aus der Literatur ersichtlich, berichten nur Ceradini[62] und Vincenzi[63] über gelungene Erstzüchtungen von Meningokokken aus Lumbalsekret auf gewöhnlichem Agar. Die Ceradinischen Kokken wuchsen außer auf Agar, wenn auch schwach, auch auf Gelatine. Auch dieses Verhalten spricht nicht gerade für die Annahme von Meningokokken. Die von Vincenzi gezüchteten Kokken (2 Fälle) zeichneten sich durch eine außerordentlich hohe Widerstandsfähigkeit gegen Eintrocknung aus, eine Eigenschaft, die ebenfalls echten Meningokokken im allgemeinen nicht zukommt. Sie wurden zwar durch spezifisches Meningokokkenserum noch in hohen Verdünnungen agglutiniert, ebenso durch Patientenserum. Es findet sich jedoch keine Angabe über die Agglutinationskontrolle durch normales Serum. Ihre Identifizierung als echte Weichselbaumsche Kokken ist daher ebenfalls nicht als ganz einwandsfrei zu bezeichnen.

Auch zur Fortzüchtung des Meningococcus eignet sich gewöhnlicher Peptonagar nicht sehr wenig. Das Wachstum erfolgt hier nur sehr spärlich, oft erst nach 2—3 Tagen (Albrecht & Ghon[14], Weichselbaum[13], Salomon[59], Cochez & Lemaire[21], Bettencourt & França[9], Schottmüller[17], Mariotti-Bianchi[20], Kolle & Wassermann[10], Jochmann[23] u. a.). Die Kolonien sind, wenn überhaupt Wachstum eintritt, meist klein, punktförmig, ohne charakteristisches Aussehen. Besser geeignet erscheint für die Fortzüchtung, wenigstens in späteren Generationen, ein mit Pepton Chapoteaut (2 Proz.) hergestellter Agar, dem man eventuell 1—2 Proz. Traubenzucker zusetzen kann. Es gelingt in der Regel, länger fortgezüchtete Meningokokken auf diesem Nährboden zu üppigem Wachstum zu bringen (Kolle & Wassermann[10], Kutscher[29]). Meistens gehen auf Chapoteautagar, wie auf gewöhnlichem Agar, bei der ersten Abimpfung nur dicht über dem Kondenswasser einige große, konfluierende Kolonien an, von denen aus sich dann durch weitere Uebertragung reichlichen Impfmateriales leicht ein weiteres Wachstum erzielen läßt (Kolle & Wassermann[10], v. Lingelsheim[11]). Auf Chapoteautagar bilden die Meningokokken durchscheinende zarte Kolonien von graugelblicher Farbe. Der Rasen der Strichkultur sieht grauweiß bis gelblichgrau aus. Die abgehobene Kulturmasse hat auf der Oese meist einen bräunlichen Farbenton. Dieser tritt besonders hervor bei Zusatz von Traubenzucker. Gildemeister[65] erzielte gutes Wachstum auf gewöhnlichem Agar, dem zu gleichen Teilen mit Pepsin und Salzsäure verdaute Meningokokkenleibessubstanz zugesetzt war. Auf Neutralrotagar nimmt die Kultur nach Bettencourt & França[9]

eine leichte Rosafärbung an; der Nährboden selbst wird nicht verändert. Auf Gelatine erfolgt bei Zimmertemperatur kein Wachstum (Albrecht & Ghon[14], Weichselbaum[13], Schottmüller[17], Rautenberg[36], Kolle & Wassermann[10], Kutscher[29] u. a.), dagegen wohl bei 37° unter Kahmhautbildung wie in flüssigen Nährböden (Bettencourt & França[9]). Auf Kartoffeln entsteht ein sehr zartes, kaum wahrnehmbares Wachstum, das meist erst durch ein mikroskopisches Klatschpräparat bemerkbar wird (Bettencourt & França[9]). Einige Stämme scheinen dagegen nach mehreren Tagen einen deutlichen, saftigen bräunlichen Belag zu bilden (Schottmüller[17], Jacobitz[22]). Die Verschiedenheit dieser Beobachtungen hängt wahrscheinlich, wie Weichselbaum bereits betont, von der verschiedenen Reaktion der Kartoffel ab.

In Bouillon findet meistens, aber nicht immer (Schottmüller[17], Ditthorn, v. Leliwa, Lieberknecht & Schuster[49]) geringes Wachstum unter allmählich zunehmender diffuser Trübung und Bildung eines deutlichen Bodensatzes statt (Albrecht & Ghon[14], Schottmüller[17], Jacobitz[22], Manteufel[34], Jochmann[23], Lingelsheim[11], Davis[42], Konrich[32]). Nach 3—4-tägigem Wachstum bildet sich bei ruhigem Stehenlassen der Kulturen in den meisten Fällen eine feine bröckelige Kahmhaut an der Oberfläche der Bouillon (Albrecht & Ghon[14], Weichselbaum[13], Bonhoff[15], Bettencourt & França[9], Schottmüller[17], Manteufel[34], Kutscher[29]). Besonders gutes Wachstum namentlich etwas älterer Kulturen sah v. Lingelsheim[11] in Ascitesbouillon (1+3). Bolduan[64] erzielte gutes Wachstum in gewöhnlicher Peptonbouillon, der er kleine Mengen von Kalksalzen (Marmorstückchen) zugefügt hatte. Mc. Kee[51] verwendet das Wachstum in Bouillon differentialdiagnostisch zur Unterscheidung des Meningococcus vom Gonococcus. Letzterer zeigt in gewöhnlicher Bouillon niemals Wachstum. Indolbildung in Bouillon wird nicht beobachtet (Albrecht & Ghon[14], Bettencourt & França[9]). Sie kann jedoch nach Shennan & Ritschie[35] bei Wachstum in Ovarialcystenbouillon eintreten. In Milch erfolgt geringes Wachstum ohne Gerinnung (Weichselbaum[13], Albrecht & Ghon[14], Bettencourt & França[9], Schottmüller[17], v. Lingelsheim[11]). Lackmusmolke wird bei geringer Entwickelung der Meningokokken ohne Farbenumschlag nur leicht getrübt (Bettencourt & França[9], Jacobitz[22]). Glyzerinzusatz zum Nährboden wirkt nicht begünstigend (Albrecht & Ghon[14]), bei stärkerem Zusatz sogar direkt hemmend (2—3 Proz.), bei 1 Proz. sistierend (Bettencourt & França[9]). v. Lingelsheim[11] fand Zusatz bis zu 2 Proz. Glyzerin ohne Einfluß auf das Wachstum.

Die Reaktion der Nährböden für den Meningococcus soll nach den ursprünglichen Angaben Weichselbaums[13] und Albrecht & Ghons[14] möglichst neutral sein. Bettencourt & França[9] sahen das beste Wachstum in Bouillon, der $^1/_5$—$^2/_5$ der zur völligen Neutralisierung ausreichenden Normalsodalösung zugesetzt war. Gutes Wachstum erfolgt indes ohne Zweifel auch auf deutlich alkalischen Nährböden, sobald sich die Meningokokken der Reaktion und Zusammensetzung des Nährbodens angepaßt haben (Kolle & Wassermann[10]). Nach v. Lingelsheim[11] wurden ebenfalls, namentlich bei Zusatz von Ascitesflüssigkeit zum Nährboden, ziemliche Abweichungen von der neutralen Reaktion noch gut vertragen. Das Wachstumsoptimum

konnte hier festgestellt werden, wenn etwa $^1/_2$ der natürlichen Säure der Bouillon ausgeglichen war. Auf Agar ohne Asciteszusatz waren die Meningokokken bedeutend empfindlicher gegen Schwankungen der Reaktion; hier lag das Optimum dem Neutralpunkte näher.

Das Vermögen der Meningokokken, verschiedene Zuckerarten zu zerlegen, benutzt v. Lingelsheim[11] mit gutem Erfolge zur Differentialdiagnose zwischen diesen und verschiedenen anderen gramnegativen, namentlich im Nasenrachensekret vorkommenden Kokkenarten.

v. Lingelsheim[11] stellt von den auf Zerlegbarkeit zu untersuchenden Zuckerarten 10-proz. Lösungen in Kubel-Tiemannscher Lackmuslösung her, welche in Reagenzgläsern zu je 100 ccm behufs Sterilisierung 2 Minuten im Wasserbade bei 100° erhitzt werden. Nach dem Abkühlen werden zu je 10 ccm 0,5 ccm Normalsodalösung hinzugefügt. Von dieser sterilisierten und alkalisierten Zucker-Lackmuslösung werden 1,5 ccm zu je 13,5 ccm flüssigem Ascitesagar (1 Teil Ascites, 3 Teile Agar) zugesetzt und der nun fertige Nährboden in Petrischalen gegossen. Nach dem Erstarren wird eine Oese der zu prüfenden Kultur auf dem Nährboden verteilt. Bei dieser Versuchsanordnung sind Meningokokken imstande, Maltose und Dextrose zu zerlegen, d. h. den Nährboden durch ihr Wachstum rot zu färben, alle übrigen geprüften Zuckerarten (Lävulose, Galaktose, Mannit, Dulcit, Rohrzucker, Milchzucker, Inulin) werden nicht angegriffen. (Wachstum blau.)

Diese Beobachtung besitzt eine gewisse Bedeutung für die Differentialdiagnose anderen in dem Nasenrachenraum vorkommenden gramnegativen Kokkenarten gegenüber. Der Micrococcus catarrhalis zerlegt überhaupt keine der angegebenen Zuckerarten, während mehrere Flavusarten wiederum außer Maltose und Dextrose noch Lävulose angreifen. Eine außerordentlich selten vorkommende Flavusart (Dipl. flav. III v. Lingelsheim) zeigt allerdings dieselbe Reaktion wie der Meningococcus, jedoch in viel geringerem Grade. Der schon öfter erwähnte Diplococcus crassus (Jägerscher Meningococcus) spaltet außer Dextrose und Maltose noch Galaktose, Lävulose, Rohrzucker und Milchzucker (v. Lingelsheim). Der Gonococcus Neisser zerlegt nach Rothe[67] bei derselben Versuchsanordnung zwar Dextrose, nicht jedoch Maltose und ist so leicht vom Meningococcus zu unterscheiden. Letzteres konnte von Kutscher[68], Ghon, Mucha & Wiesner[69] sowie Mc. Kee[51] bestätigt werden.

Dunham[57] sah ferner Zerlegung von Dextrose durch Meningokokken in 1-proz. Dextrosebouillon, die mit dreifach durch Wasser verdünntem Schafserum und mit Lackmus versetzt war. In diesem Nährmedium bildeten Meningokokken in 24 Stunden unter Rotfärbung Säure ohne Gerinnung.

Rothe[67] schließlich gibt an, das von ihm ursprünglich für die Differentialdiagnose von Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen empfohlene Zuckerlackmusserum (Rothe[71]) auch für die kulturelle Unterscheidung der Meningokokken und ähnlichen Diplokokken brauchbar gefunden zu haben.

In ähnlicher Weise verwandten Dopter & Koch[66] das Zuckerzerlegungsvermögen zur Differentialdiagnose der Meningokokken und ihnen ähnlicher Diplokokken. Auf 75 ccm schwach alkalischen 3-proz. Agars wird 1 g der betreffenden Zuckerart zugefügt. Nach Sterilisierung und Zugabe von steriler Ascitesflüssigkeit (25 ccm) wird Neutralrot zugesetzt. Die Mischung wird dann so lange bei 60° gehalten, bis ein leichter Niederschlag von Neutralrot auftritt. Die Zuckerzerlegung macht sich durch karminrote Färbung des dunkelroten Nährbodens bemerkbar, entsprechend der Rotfärbung der v. Lingelsheimschen Zuckerlackmusnährböden.

Ebenso benutzte Bruckner[70] mit Neutralrot versetzte Ascitesbouillon, der er 1 Proz. Glukose bzw. Maltose zusetzte. Meningokokken sollen Maltosebouillon kirschrot, Glukosebouillon dagegen kanariengelb färben. M. catarrhalis ließ beide Nährböden unverändert. Diese Farbenreaktion war jedoch nicht bei allen von Bruckner geprüften Meningokokkenstämmen gleichsinnig. Ein Meningokokkenstamm veränderte Maltosebouillon gar nicht. Nach Dopter & Koch[66] tritt bei dem Brucknerschen Verfahren die Farbenreaktion zuweilen erst nach 5—6 Tagen ein.

Das Zuckerzerlegungsvermögen ist außer von v. Lingelsheim von vielen anderen Autoren differentialdiagnostisch bei der Gruppe

der gramnegativen Diplokokken mit gutem Erfolge angewendet worden. (Kutscher[29, 46], Hübener & Kutscher[72], Böttcher[73], Elser & Huntoon[56], Dopter & Koch[66], Marmann[74], G. Mayer[52, 75], Shennan & Ritschie[35], Trautmann & Fromme[76], Ditthorn, v. Leliwa, Lieberknecht & Schuster[49] u. a.). Von anderer Seite wird jedoch darauf aufmerksam gemacht, daß auch zweifellos einwandsfreie Meningokokkenstämme, allerdings wohl nur in Ausnahmefällen, sich den Zuckerarten gegenüber wechselnd und inkonstant verhalten können (Arkwright[77], Bruckner[70], Ghon[78], Stövesandt[79]). Derartige Beobachtungen sind leider geeignet, den differentialdiagnostischen Wert der Zuckernährböden für die Meningokokkendiagnose bis zu einem gewissen Grade einzuschränken. Es kommt noch weiter diese Frage komplizierend hinzu, daß gerade im Nasenrachenraum bei Gesunden wiederholt gramnegative Diplokokken gefunden worden sind, welche von echten Meningokokken sonst weder kulturell noch durch die Zuckerzerlegung, wohl aber durch die Immunitätsreaktionen unterschieden wurden (v. Lingelsheim[11], Hübener & Kutscher[80], Blasius[81], Bochalli[82], Dopter[83], Dunham[57], Friese & Müller[84], Lieberknecht[85], Sachs-Müke[86]). Die Stellung dieser Kokken, welche vielfach als Pseudo- bzw. Parameningokokken bezeichnet werden, zu den echten aus Lumbalsekret von Kranken gewonnenen Meningokokken ist noch nicht in allen Punkten als völlig geklärt anzusehen (s. später Immunität).

3. Die bakteriologische Diagnose.

Für die bakteriologische Diagnose der übertragbaren Genickstarre kommt die Untersuchung des Lumbalsekretes, Blutes, eitriger Produkte aus metastatischen Krankheitsprozessen, des Nasenrachen- und Bronchialsekretes, sowie von Leichenmaterial in Betracht. Das zu untersuchende Material muß in jedem Falle wegen der Gefahr des relativ schnellen Absterbens der Krankheitserreger außerhalb des menschlichen Körpers (s. Abschnitt 4) möglichst bald nach der Entnahme unter Vermeidung jeglichen unnötigen Zeitverlustes bakteriologisch untersucht werden.

Der mikroskopische Nachweis gramnegativer, mit allen charakteristischen Merkmalen der Meningokokken ausgestatteter Diplokokken erlaubt nur in den aus Gehirn und Rückenmark stammenden Krankheitsprodukten mit einiger Wahrscheinlichkeit eine positive Diagnose. Aber auch hier kann es sich immer nur um eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose handeln, da verschiedentlich auch in der Spinalflüssigkeit andere gramnegative, mikroskopisch vom Meningococcus nicht zu unterscheidende, auch intraleukocytär gelagerte Diplokokken, z. B. Microc. flavus und catarrhalis beobachtet worden sind (Arkwright[87], Baginsky[88], Wilson[99]). Bekannt ist ferner, daß auch der Gonococcus zuweilen Entzündungen der Gehirnhäute hervorzurufen imstande ist. Bei Anfertigung gefärbter mikroskopischer Präparate empfiehlt Cohn[90] nicht Abspülen mit Wasser, sondern zur Schonung intracellulär gelagerter Kokken das Absaugen der Farbflüssigkeiten mit Fließpapier. Im übrigen vgl. S. 593 und 594. Bei spärlichen Kokken gelingt die Anreicherung und der mikroskopische Nachweis oft durch 20—24 Stunden langes Halten der Lumbalflüssigkeit bei 37° (Ditthorn, v. Leliwa, Lieberknecht, Schuster[49], Bruynoghe[91] u. a.).

Nach Ruge[117] gelingt eine Anreicherung von Meningokokken zur mikroskopischen Diagnose, wenn man einzelne Tropfen Lumbalflüssigkeit bei Zimmertemperatur durch eine Petrischale geschützt auf einem Objektträger langsam antrocknen läßt.

Da auch andere gramnegative Diplokokken in den Krankheitsprodukten bei Genickstarre vorkommen können, ist es notwendig, die bakteriologische Diagnose in jedem Falle durch den kulturellen Nachweis der Meningokokken zu stützen. Letzterer führt oft noch zum Ziel in Fällen, wo der mikroskopische Befund negativ war.

Man geht hierbei am besten in der Weise vor, daß man möglichst große Mengen des zentrifugierten Lumbalsekretes (Bodensatz) oder Eiters auf eine Serie, 2—3 Platten, von frisch bereitetem, schwach alkalischem Ascitesagar oder Placentaserumagar gleichmäßig mit einem Platin- bzw. Glasspatel verteilt. Es ist wegen der leicht entstehenden Verunreinigungen bei Benutzung von Ascites-Agar zweckmäßig, nur vorher durch 24-stündige Bebrütung bei 37° auf Sterilität geprüfte Platten zu verwenden*). Die beschickten Platten werden nach 20—24-stündigem Aufenthalt im Brutschrank (37°) auf verdächtige Kolonien untersucht. Kolonien gramnegativer Diplokokken von charakteristischem Aussehen werden auf Ascitesagarröhrchen übertragen und nach weiterer 24-stündiger Bebrütung durch die Agglutinationsprobe, sowie die von v. Lingelsheim[11] angegebene Prüfung verschiedenen Zuckerarten gegenüber — im allgemeinen genügen hierfür Maltose, Dextrose und Lävulose — identifiziert. Finden sich nach 24-stündiger Bebrütung keine verdächtigen Kolonien, so empfiehlt es sich, die Platten nochmals für weitere 20—24 Stunden im Brutschrank zu belassen. Man schützt sie hierbei zweckmäßig gegen Austrocknung, indem man ein in sterilem Wasser angefeuchtetes passendes Stück Fließpapier in den Deckel einlegt. Zuweilen zeigen solche Platten nun nach 48-stündiger Bebrütung noch Wachstum von Meningokokken.

Für die bakteriologische Untersuchung des Blutes empfiehlt es sich, das mittelst steriler Venenpunktion nach gründlicher Reinigung und Desinfektion der Haut entnommene Blut, 20 ccm, in einer Anzahl, etwa vier Bouillonkölbchen, am besten Ascitesbouillon (vorherige Probebebrütung, ob steril!) zu verteilen. Das Wachstum der Meningokokken in flüssigen Nährböden erfolgt in der Regel zunächst sehr spärlich. Sind nach 24—72-stündiger Bebrütung der Kölbchen mikroskopisch gramnegative Diplokokken nachweisbar, so erfolgt weitere Aussaat mehrerer großer Oesen auf Ascites- bzw. Placentaserumagarplatten zur weiteren bakteriologischen Identifizierung der Kokken und Gewinnung von Reinkulturen.

Wesentlich schwieriger als die Züchtung aus Lumbalsekret und Eiter bzw. Blut ist die Isolierung der Meningokokken aus Nasenrachen- oder Bronchialsekret. Die Entnahme des Untersuchungsmaterials aus dem Rachen geschieht am zweckmäßigsten durch

*) Ascitesflüssigkeit läßt sich zweckmäßig in der Weise sterilisieren, daß man sie mit 2 Proz. Chloroform versetzt und unter täglichem, einmaligem, gründlichem Umschütteln in geschlossener Flasche längere Zeit im Eisschrank hält. Nach einigen Monaten ist sichere Sterilität eingetreten. Vor dem Gebrauch läßt man das Chloroform in kleinem, abgefülltem Kölbchen im 37°-Schrank verdunsten. Andernfalls läßt sich Ascitesflüssigkeit in kürzerer Zeit ebenso wie Serum fraktioniert bei 55° sterilisieren.

den Arzt selbst mittelst eines an einem biegsamen Draht befestigten sterilen Wattebausches von der Mundhöhle aus. Der Wattebausch wird in den oberen Teil des Nasenrachenraumes bis in die Gegend der Rachentonsille hinter dem weichen Gaumen in die Höhle geschoben (Westenhoeffer[92], Flügge-Ostermann[93], Kutscher[29]). Diese Art der Entnahme des Nasenrachensekretes hat vor derjenigen von der Nase her den Vorteil, daß sie sich auch bei kleineren Kindern bei einiger Uebung ohne Schwierigkeiten ausführen läßt. Der Wattebausch gelangt auf diese Weise mit Sicherheit bis in den oberen Nasenrachenraum, den eigentlichen Sitz der Meningokokken in der Rachenhöhle, hinein. Es besteht nicht die Gefahr, daß namentlich bei sich sträubenden Personen und bei engen Nasengängen (Kindern) der größte Teil des erlangten Sekretes beim Zurückziehen der Sonde wieder abgewischt wird. Zum Transport der so armierten und beschickten Drahtsonden in das Laboratorium empfiehlt es sich, diese entsprechend den bei der Entnahme von Diphtheriematerial benutzten mittels durchbrochenen Korkes in sterilen längeren Reagenzgläsern zu befestigen.

Für die bakteriologische Meningokokkendiagnose aus dem Nasenrachenschleim und Bronchialsekret ist stets und unter allen Umständen nur der kulturelle Nachweis der Erreger maßgebend. Mikroskopische Befunde, selbst intracellulär gelagerter gramnegativer Diplokokken im Nasenrachensekret und Bronchialschleim erlauben keinen Rückschluß auf den Meningokokkencharakter dieser Bakterien. Es steht fest, daß hier schon normalerweise, namentlich aber bei katarrhalischen Affektionen der oberen Luftwege, eine große Reihe gramnegativer Diplokokken, auch intracellulär, vorkommt, welche mikroskopisch nicht mit Sicherheit von Meningokokken zu unterscheiden sind (Weichselbaum[94], v. Lingelsheim[11], Flügge[12], Kolle & Wassermann[10], Ostermann[93], Kutscher[29], Davis[42], Dopter[83], Dunham[57]). Die intracelluläre Lagerung der Diplokokken ist bei allen katarrhalischen Affektionen der oberen Luftwege mit reichlicher Leukocytose keine spezifische Erscheinung für den Meningococcus, sondern lediglich als physiologischer Vorgang der Phagocytose aufzufassen. Zu den hier in Betracht kommenden Diplokokken gehören hauptsächlich der Micrococcus catarrhalis Pfeiffer, verschiedene Arten von Diplococcus flavus, der sogenannte Micrococcus siccus und Micrococcus cinereus. Namentlich den sehr ausführlichen Untersuchungen v. Lingelsheims[11] verdanken wir in dieser Beziehung einen gründlichen Einblick in die Flora der meningokokkenähnlichen Bakterien des Nasenrachenraumes. Die genannten Diplokokkenarten sind mit Ausnahme der sog. „Pseudomeningokokken" sämtlich mit Sicherheit von den Meningokokken zwar nicht mikroskopisch, jedoch stets kulturell zu differenzieren.

Die kulturelle Untersuchung des entnommenen Nasenrachensekrets geschieht in der Weise, daß die Tupfer direkt auf einer Serie (2—3) Ascites- oder Placentaserum-Agarplatten möglichst gleichmäßig ausgestrichen werden. Ist bereits eine Eintrocknung des Sekrets an der Watte erfolgt — um letzteres nach Möglichkeit zu vermeiden, empfiehlt sich die Benutzung gewöhnlicher nicht entfetteter Watte —, so werden die Tupfer, am besten in etwas steriler Bouillon, auf der Originalplatte unter Ausdrücken erweicht und dann ausgestrichen. Wenn möglich, ist die Verarbeitung des Materials zu Platten sogleich am Ort der Entnahme vorzunehmen. Zu diesem Zweck haben Hilgermann[95] sowie Hagemann[96] ein kompendiöses Entnahmebesteck angegeben. Die Durchmusterung

der Platten erfolgt hier ebenfalls nach 20—24 bzw. 48 Stunden. Die Identifizierung verdächtiger Kolonien geschieht in der schon geschilderten Weise.

Für die Differentialdiagnose den obenerwähnten gramnegativen Diplokokken gegenüber kommen folgende Merkmale der einzelnen Kokkenarten in Betracht.

Der Micrococcus catarrhalis, welcher bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege fast regelmäßig im Nasenrachensekret gefunden wird, bildet auf der Ascitesagarplatte weißliche, ziemlich derbe Kolonien mit unebener, trockener Oberfläche, welche durchschnittlich etwas kleiner sind als gleichaltrige Meningokokkenkolonien. Bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung erscheinen sie nicht wie die Meningokokkenkolonien gelblich durchscheinend homogen, sondern braun und granuliert mit in der Regel unregelmäßig gezacktem Rand, welcher eine hellere Zone mit radiärer Anordnung der Zackenstrahlen aufweist. Charakteristisch für die Catarrhaliskolonie ist ihre trockene, zähe Konsistenz. Sobald man versucht, die Kolonie mit der Nadel abzustechen, verschiebt sie sich gewöhnlich in toto auf der Platte, wobei sie oft in einzelne Bröckelchen zerspringt (v. Lingelsheim[11]). Mikroskopisch zeigen sich gramnegative Kokken, die etwas größer sind als Meningokokken. Tetradenbildung fehlt bei gut entwickelten Kolonien ganz; der Diplokokkentypus ist weniger ausgesprochen als beim Meningococcus. Der M. catarrhalis wächst schon in den ersten Generationen gut auf gewöhnlichen Nährböden. Auf Ascitesagar bildet er einen weißen, dicken Rasen, der, ohne besondere Vorsichtsmaßregeln gegen Austrocknung, noch nach 8 Tagen übertragbar ist. Die weitere Differenzierung vom Meningococcus gestattet sein Verhalten den verschiedenen Zuckerarten gegenüber, von denen er keine zu zerlegen imstande ist (v. Lingelsheim[13]), sowie die Agglutinationsprobe. Die meisten Catarrhalisstämme zeigen Spontanagglutination in Kochsalzlösung.

Von den erwähnten Diplococcus flavus-Arten bildet einer ein deutlich gelbes, der zweite ein goldgelbes Pigment, letzteres hauptsächlich auf bluthaltigen Nährböden und Löfflerserum (v. Lingelsheim). Beide Arten wachsen gut auf gewöhnlichem Agar und zerlegen ferner zum Unterschied vom Meningococcus außer Maltose und Dextrose noch Lävulose. Die Unterscheidung der durchsichtigen Kolonien der ersten Art, die sich oft in Reinkultur im Rachensekret findet, von gleich alten Meningokokkenkolonien bei mikroskopischer Betrachtung mit schwacher Vergrößerung ist nicht mit Sicherheit möglich, wohl aber makroskopisch durch die Bildung des gelben Pigments der Flavuskolonien. Die goldgelbe Flavusart bildet dem Catarrhalis ähnliche kompakte Kolonien, welche ebenfalls schon makroskopisch leicht von Meningokokkenkolonien zu differenzieren sind. Die Kolonien der dritten außerordentlich seltenen Flavusart unterscheiden sich von Meningokokkenkolonien sehr schwer, nach v. Lingelsheim hauptsächlich durch ein leichtes gelbliches Pigment der Kulturmasse, sowie dadurch, daß keine Tetradenbildung stattfindet. Maltose und Dextrose wird nur sehr schwach, Lävulose dagegen gar nicht zerlegt.

Der Micrococcus pharyngis siccus und der M. cinereus sind durch das makroskopische Aussehen der Kolonien auf Ascitesagar und ihr grobes, trockenes, beinahe runzeliges Gefüge, welches mit demjenigen der Kolonien des M. catarrhalis eine gewisse Aehnlichkeit hat, ohne weiteres zu unterscheiden, so daß hier eine Verwechslung ausgeschlossen erscheint. Der M. cinereus spaltet wie der M. catarrhalis keine der oben erwähnten Zuckerarten, der M. siccus außer Maltose und Dextrose auch Lävulose (v. Lingelsheim).

Einer besonderen kurzen Erwähnung bedarf noch der sogenannte Diplococcus crassus, weil er in der Bakteriologie der übertragbaren Genickstarre früher als sogenannte Jägersche Varietät des Meningococcus eine gewisse Rolle gespielt hat. Er kommt verhältnismäßig häufig als Saprophyt im normalen Nasenrachensekret vor; andererseits ist er aber auch nicht selten als Begleitbakterium des Weichselbaumschen Genickstarreerregers im Lumbalsekret und in den Meningen (Mischinfektion) bei Genickstarre gefunden worden (v. Lingelsheim). Er besitzt anscheinend ebenso wie der Meningococcus eine gewisse Affinität zu den Gehirnrückenmarkshäuten, in welche er gelegentlich von der Rachenschleimhaut her einwandert. So fand ihn v. Lingelsheim auch ohne den Meningococcus verschiedentlich bei tuberkulöser Meningitis und bei Meningitis nach Trauma.

Der Diplococcus crassus stellt einen in Diplokokken- und Tetradenform auftretenden Coccus dar. Das Korn ist in der Regel etwas größer und

plumper als beim Meningococcus, die Korngröße wechselt; er bildet ebenfalls Involutionsformen. Aeltere Kulturen nehmen nach v. Lingelsheim eine mehr runde Form der einzelnen Kokken an, so daß der Staphylokokkentypus Jägers entsteht. Im allgemeinen färbt sich der Diplococcus crassus nach den oben angegebenen Methoden der Gramfärbung, jedoch bleiben in der Regel stets einzelne Kokken ungefärbt bzw. nehmen die Gegenfarbe an. Die Kolonien auf der Ascitesagarplatte sind kleiner, kompakter als Meningokokkenkolonien, weißgrau, bei durchfallendem Lichte bräunlich und mit einer Meningokokkenkolonie nicht leicht zu verwechseln. Das Wachstum auf Ascitesagar ist weniger üppig als das des Meningococcus; die Strichkultur auf Ascitesagar weißlichgrau, nicht durchscheinend. Auf gewöhnlichem Agar ist das Wachstum noch geringer, sehr ähnlich dem des Streptococcus. Der Diplococcus crassus wächst, was beim Meningococcus niemals beobachtet wird, bereits bei 20° C. Er ist gegen schädigende Einflüsse wesentlich widerstandsfähiger als der Meningococcus, namentlich gegen Austrocknung (v. Lingelsheim). Von den oben angegebenen Zuckerarten zerlegt er außer Maltose und Dextrose noch Lävulose, Milchzucker, Galaktose und Rohrzucker. v. Lingelsheim konnte feststellen, daß je eine als Meningococcus Jäger von Král sowie von Jäger selbst bezogene Kultur in bezug auf morphologische und kulturelle Eigenschaften (Zuckerspaltung) sowie die Agglutination sich genau so verhielten wie viele während der letzten oberschlesischen Epidemie isolierte Kulturen des Diplococcus crassus. Es kann daher nach diesen Untersuchungen keinem Zweifel unterliegen, daß tatsächlich die sogenannte Jägersche Varietät des Meningococcus und der Diplococcus crassus v. Lingelsheims als identische Bakterien zu betrachten sind.

4. Widerstandsfähigkeit.

Die Widerstandsfähigkeit der Meningokokken gegen äußere schädigende Einflüsse ist im allgemeinen gering. Junge Kulturen gehen gewöhnlich schnell ein, wenn sie nicht täglich oder mindestens alle 48 Stunden übergeimpft werden. Hierbei ist in der ersten Zeit die Wahl des Nährbodens wichtig (Ascitesagar, Placentaserumagar). Man darf z. B. niemals erste Generationen von besseren auf schlechtere Nährböden bringen. Zuweilen ist die Fortzüchtung über die erste Generation hinaus überhaupt nicht möglich (Albrecht & Ghon[14], Kolle & Wassermann[10], v. Lingelsheim[11]). Später gelingt die Fortzüchtung leichter, wenn die Kulturen, vor direktem Sonnenlicht und gegen Austrocknung durch Gummikappen geschützt, ständig bei Bruttemperatur gehalten werden. Nicht selten gehen die Kulturen ohne erkennbaren Grund plötzlich ein.

Die Empfindlichkeit der Meningokokken gegen erhöhte Temperaturen ist ziemlich bedeutend. Bettencourt & França[9] fanden die Kokken bei Einwirkung feuchter Hitze bei 50° in 5 Minuten, bei 55° in 3 Minuten, bei 60°, 70°, 80° in 1 Minute, bei 100° in 30 Sekunden abgestorben. Nach v. Lingelsheim[11] tötet Erhitzung bei 80° in 2 Minuten, 70° in 5 Minuten, 60° in 10 Minuten, während 50° eine Stunde lang vertragen werden.

Niedrige Temperaturen üben auf die Lebensfähigkeit der Meningokokken ebenfalls einen ungünstigen Einfluß aus. Dies läßt sich z. B. schon daraus ersehen, daß bei Brutschranktemperatur gehaltene Kulturen unter denselben Bedingungen gewöhnlich wesentlich länger übertragbar bleiben als bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank aufbewahrte (v. Lingelsheim[11]). Bei Zimmertemperatur erfolgt das Absterben ebenso schnell wie im Eisschrank (v. Lingelsheim[11]), gewöhnlich in etwa 5 Tagen, eine Beobachtung, welche Verfasser bestätigen kann. Die Mitteilung von Bettencourt & França[9], welche teilweise eine Lebensfähigkeit ihrer Stämme auf Eis bis zu 1 Monat beobachtet zu haben angeben, bedarf noch der Bestätigung von

anderer Seite. Trautmann & Fromme[76] beobachteten in auf Eis gehaltener Lumbalflüssigkeit bis zu 10 Tagen Lebensfähigkeit der Kokken. Stade[97] fand im aufbewahrten Lumbalsekret Meningokokken bis zu 11 Tagen entwickelungsfähig.

Außerordentlich empfindlich sind die Meningokokken gegen Austrocknung, wie übereinstimmend von allen Untersuchern, welche echte Weichselbaumsche Diplokokken zu ihren Untersuchungen benutzt haben, hervorgehoben wird (Albrecht & Ghon[14], Weichselbaum[13], Bettencourt & França[9], Schottmüller[17], Jochmann[23], Manteufel[34], v. Lingelsheim[11], Flügge[12], Kolle & Wassermann[10], Kutscher[29], Dieudonné[30] u. a.). Ueppig gewachsene Kulturen auf Ascites- oder Chapoteautagar sind, wenn sie ohne besondere Vorsichtsmaßregeln gegen Austrocknung bei 37° aufbewahrt werden, häufig schon nach 2—3 Tagen abgestorben. In flüssigen Nährböden halten sich die Meningokokken unter denselben Bedingungen länger lebensfähig (Schottmüller[17], v. Lingelsheim[11]), unter Umständen bis zu 4 Wochen. Auch Kulturen auf festen Nährböden kann man zuweilen durch Verschluß der Röhrchen mittels gut passender Gummikappen bei 37° längere Zeit, etwa 14 bis 30 Tage lang, übertragungsfähig erhalten (Küster[28]).

Shennan & Ritschie[35] geben sogar an, auf Serumnährböden gegen Licht und Austrocknung geschützte Kulturen 100 Tage lang lebensfähig erhalten zu haben. Ueber gegen Alter, Kälte und Wärme besonders widerstandsfähige Stämme berichten auch Konrich[32] sowie Vincenzi[63]. Ob letzterer Autor wirklich echte Meningokokkenstämme in Händen gehabt hat, erscheint immerhin nicht ganz sicher, da sie bereits in der ersten Generation auf gewöhnlichem Peptonagar gut gediehen, was bei Meningokokken nach allen übrigen hierüber vorliegenden Beobachtungen kaum vorkommt. Jedenfalls dürfte solche ausgesprochene Resistenz echter Meningokokken zu den allergrößten Seltenheiten gehören.

Direkte Antrocknung der in Kochsalzlösung oder Bouillon suspendierten Meningokokken führt in kürzester Zeit ihre Vernichtung herbei. Bettencourt & França[9] konnten bei Antrocknung an Glas bei den verschiedenen Temperaturen niemals eine längere Lebensdauer als höchstens 24 Stunden beobachten. Nach den Untersuchungen v. Lingelsheims[11] hört die Lebensfähigkeit der Meningokokken mit dem Augenblick auf, in welchem die Antrocknung der in Kochsalzlösung suspendierten Kokken an Glasperlen, Deckgläschen usw. vollständig vollzogen ist. Kache[98] sah ebenfalls eine regelmäßige Abtötung der an Glasperlen usw. angetrockneten Kulturen in 24 Stunden; diese Ergebnisse kann Verfasser auf Grund eigener Untersuchungen bestätigen. Bei Eintrocknung an porösen Gegenständen, wie Baumwollstoff, Leinwandstückchen, Fließpapier usw. (Bettencourt & França[9], v. Lingelsheim[11], Flügge[12]) halten sich die Meningokokken bei 37° bis höchstens zu 6, bei Zimmertemperatur im günstigsten Falle bis zu etwa 10—12 Stunden lebensfähig. Erfolgt die Eintrocknung in eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Eiter, Nasenrachensekret) an porösen Gegenständen, so daß sich Deckschichten bilden können, so wird die Haltbarkeit der Meningokokken etwas begünstigt, bis zu 2—5 Tagen. Eine längere Lebensdauer ließ sich jedoch auch unter diesen Bedingungen in keinem Falle nachweisen (Flügge[12], v. Lingelsheim[11]). Huber[99] will in feuchten Gruben

Meningokokken in offenen Kulturen bis zu 24 Stunden lebensfähig geschen haben. Diese Untersuchungen sprechen im Verein mit den sonstigen Beobachtungen über die geringe Widerstandsfähigkeit der Meningokokken gegen die Ansicht von Jäger[44], daß sich die Meningokokken monatelang in eingetrocknetem Sekret lebensfähig halten können.

Die Empfindlichkeit der Meningokokken gegen Belichtung ist im allgemeinen auf direktes Sonnenlicht beschränkt (v. Lingelsheim). Nach den Untersuchungen v. Lingelsheims, Flügges u. a. werden ebenfalls 5—6 Tage Belichtung im diffusen Tageslicht ohne Schaden vertragen. Direktes Sonnenlicht tötet die Kulturen nach Bettencourt & França[9] (Portugal) in 2 Stunden, nach v. Lingelsheim[11] in 4—6 Stunden (Mitte Juni), nach den Untersuchungen des Verfassers[29] in etwa 8 Stunden (März) sicher ab.

Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit frischer Stämme gegen eine große Anzahl von Desinfizientien, wie sie von Bettencourt & França[9], Simon[100], sowie Flügge[12] angestellt worden sind, ergeben auch hier im allgemeinen eine sehr schnelle Abtötung der Meningokokken. So töteten 1-proz. Lösungen von Lysol, Karbolsäure, Kreolin, Chlorkalk in etwa 1 Minute, desgleichen 1-promill. Sublimatlösung. In 2,5-proz. Kreolseifenlösung erfolgte die Abtötung ebenfalls in 1 Minute, in 0,5-proz. erwärmter Sodalösung bei 52° in 60, in 2-proz. Lösung bei 63° in 5 Minuten (Simon[100]). Auch die zur prophylaktischen Mund- und Nasenspülung sowie zu Gurgelungen empfohlenen Mittel wie Wasserstoffsuperoxyd, Argentum nitricum, Protargol, Menthol zeigten sich in kurzer Zeit auf frische Stämme wirksam (Flügge[12]). Formalindämpfe töten nach Flügge[12], in der bei der Wohnungsdesinfektion üblichen Weise angewandt, die Meningokokken mit Sicherheit in $3^1/_2$ Stunden ab. Wie Flexner[101] angibt, bewirkt Zusatz von Toluol zu Kulturen in kürzester Zeit Degeneration und Zerfall der Kokken, ein Verhalten, das anderen gramnegativen Diplokokken gegenüber ev. sogar differentialdiagnostisch verwendbar sein soll. Ficker[120] fand, daß Meningo- und Gonokokken durch Lösungen von taurocholsaurem Natrium aufgelöst werden zum Unterschied von anderen ihnen ähnlichen Diplokokken. Auch diese Eigenschaft soll sich differentialdiagnostisch verwerten lassen. Nach Berthelot[102] ist der Yoghurt-Bacillus imstande, das Wachstum der Meningokokken in kurzer Zeit, wahrscheinlich infolge seiner starken Säurebildung, antagonistisch zu hemmen. Dieselbe Eigenschaft besitzt nach Jehle[118] der Bacillus pyocyaneus.

5. Tierpathogenität.

Für unsere gewöhnlichen Laboratoriumstiere besitzt der Meningococcus kaum nennenswerte pathogene Eigenschaften (Cochez & Lemaire[21], Salomon[59], Bettencourt & França[9], Jäger[44], Jacobitz[22], Lewkowicz[19], Manteufel[34], v. Lingelsheim & Leuchs[103], Mariotti-Bianchi[20], Kolle & Wassermann[10], Flügge[12], Elser & Huntoon[56]). Die subkutane Impfung selbst mit großen Dosen ist bisher bei allen geprüften Versuchstieren, Meerschweinchen, Mäusen, Kaninchen, Ratten, Ziegen, stets vollständig negativ ausgefallen (Cochez & Lemaire[21], Bettencourt & França[9], Jacobitz[22], Manteufel[34], v. Lingelsheim & Leuchs[103]).

Bei der intraperitonealen Infektion gehen weiße Mäuse zuweilen nach 1—3 Oesen frischer Kultur ein. Viele Stämme töten dagegen auch in größeren Mengen nicht (v. Lingelsheim & Leuchs[103]). Auch M'Donald[40] beobachtete weitgehende Virulenzschwankungen für Mäuse. Dagegen fanden Shennan & Ritschie[35] Mäuse meist empfänglich. Cochez & Lemaire[21] konnten weiße Mäuse einige Male durch intraperitoneale Verimpfung von meningitischem Eiter töten, meistens war diese Art der Infektion jedoch ohne Erfolg. Aehnliche Verhältnisse finden sich bei der intraperitonealen Infektion der Meerschweinchen. Namentlich jüngere Meerschweinchen von etwa 200 g Körpergewicht sind im allgemeinen etwas empfänglicher als Mäuse (v. Lingelsheim & Leuchs[103]), während nach Bettencourt & França[9] umgekehrt Mäuse leichter infizierbar sein sollen. Davis[104] gibt wiederum an, mit einer bestimmten Kultur Meerschweinchen intraperitoneal stets haben tödlich infizieren zu können. Vielfach liegt auch bei Meerschweinchen die tödliche Dosis bei etwa 1—3 Oesen einer frischen Kultur (v. Lingelsheim & Leuchs[103], Schottmüller[17], Kolle & Wassermann[10]). Die außerordentlich verschiedene individuelle Empfänglichkeit der Meerschweinchen, sowie sehr ausgesprochene Virulenzschwankungen der Meningokokkenstämme lassen jedoch hier irgendwelche Regelmäßigkeit der Virulenz der Meningokokken ebenfalls vermissen. Es kommt sehr häufig vor, daß heute ein Stamm in kleinen Mengen ($^1/_2$ Normalöse) tötet, der ein paar Tage später selbst in großen Dosen ($^1/_2$ Kultur) nicht einmal das geringste Kranksein der Tiere hervorruft. Auch das umgekehrte Verhalten ist beobachtet (Kolle & Wassermann[10]). Hochvirulente Kulturen, welche Mäuse in Mengen von $^1/_{1000}$ Oese mit Sicherheit töten, will Ruppel[105] erhalten haben durch länger dauernde Züchtung der Meningokokken in flüssigen Nährböden. Diese Beobachtung ist mangels näherer Angaben über seine Versuche nicht kontrollierbar und begegnet jedenfalls ohne solche Angaben einer berechtigten Skepsis. Auch Kolle gibt an, durch Fortzüchtung auf Blutnährböden, die Virulenz haben steigern zu können.

Bei nach intraperitonealer Infektion eingegangenen Mäusen und Meerschweinchen findet sich häufig ein ausgesprochener Meteorismus. Das peritoneale Exsudat ist regelmäßig nur sehr spärlich, in der Regel zähschleimig. Die Leukocyten in ihm sind meist vollgestopft von zum Teil degenerierten Meningokokken (v. Lingelsheim & Leuchs[103], Kolle & Wassermann[10]). Die Darmserosa ist fast stets stark rotblau gefärbt, die Gefäße injiziert. Die Milz ist gewöhnlich dunkelrot und nur wenig vergrößert; die Nieren sind blutreich und bräunlich gefärbt, die Nebennieren hyperämisch. Nach Kolle & Wassermann[10] ist die Infektion bei Meerschweinchen eine rein örtliche, während Schottmüller[17] sowie v. Lingelsheim & Leuchs[103], Davis[104] und Eisler & Huntoon[56] (Mäuse) in den Organen sowie dem Herzblut der gestorbenen Tiere mehr oder weniger reichlich Meningokokken nachweisen konnten. Es darf jedenfalls als feststehend betrachtet werden, daß bei dem durch intraperitoneale Infektion hervorgerufenen Tode der genannten Tierarten die Resorption der durch Zerfall der Kokken freiwerdenden Endotoxine eine wesentliche Rolle spielt.

Bunte Ratten sind weder für die intraperitoneale noch intrapleurale Infektion selbst größerer Mengen von Kultur empfänglich (v. Lingelsheim & Leuchs[103]).

Sehr wenig pathogen sind ferner die Meningokokken für Kaninchen (intraperitoneale und intravenöse Infektion). In der Regel werden große Mengen (1 Kultur) bei letzterem Infektionsmodus vertragen. Werden größere Mengen angewandt, so gehen die Tiere ein, ohne daß jedoch im Blut oder den Organen Meningokokken nachweisbar sind (v. Lingelsheim & Leuchs). Nach öfter wiederholten Injektionen kleiner Mengen gehen Kaninchen häufig kachektisch zugrunde (v. Lingelsheim & Leuchs[103], Kolle & Wassermann[10]).

Bruckner & Christéanu[119] geben an, durch wiederholte Kaninchenpassage eine Virulenzsteigerung der Meningokokken erzielt zu haben, so daß schließlich die Kokken bei Kaninchen den Tod der Tiere unter dem Bilde und Befunde der Septikämie hervorriefen. Vansteenberghe & Grysez[41] berichten ebenfalls über einen für Kaninchen sehr virulenten Stamm, der bei diesen und bei Meerschweinchen nach subduraler Impfung sogar eine der Meningitis des Menschen entsprechende Erkrankung hervorgerufen habe. Das wechselnde Verhalten dieser Kultur gegen die Gramfärbung läßt jedoch an ihrer Meningokokkennatur berechtigte Zweifel aufkommen.

Tauben verhalten sich bei intramuskulärer Infektion völlig refraktär (Bettencourt & França[9]).

Die Versuche, mittelst intraspinaler Infektion bei Ziegen Cerebrospinalmeningitis zu erzeugen, haben bisher fast in keinem Falle zu einem Ergebnis geführt. Zum Teil hatten die Experimentatoren wahrscheinlich nicht den Weichseblaumschen Diplococcus zu ihren Versuchen benutzt (Heubner[5]), oder daneben andere Kokken (Diplococcus crassus) in ihren Kulturen gehabt (Weyl[106]), oder das Ergebnis der Infektion war schließlich vollständig negativ (Albrecht & Ghon[14], v. Lingelsheim & Leuchs[103]). Councilman, Mallory & Wright[107] geben allerdings an, daß sie imstande gewesen seien, durch intraspinale Injektion von Meningokokkenkulturen bei Ziegen Meningitis hervorzurufen.

Intraspinale bzw. subdurale Infektionen von Meerschweinchen und Kaninchen fallen ausnahmslos negativ aus, sobald nicht bei den relativ kleinen Tieren sehr große Mengen Kultur injiziert werden. Weichselbaum[108] konnte bei einem Hunde durch subdurale Applikation einer ganzen Kultur Lepto- und Pachymeningitis sowie Erweichungsherde in der einen Hirnhemisphäre erzeugen. Ein ähnlicher Versuch, welchen v. Lingelsheim & Leuchs[103] mit einem Hund anstellten (eine Kultur intraspinal), hatte ein negatives Ergebnis. Im allgemeinen muß es jetzt als durch zahlreiche Untersuchungen feststehend betrachtet werden, daß es nicht möglich ist, durch irgendeinen Infektionsmodus bei den gewöhnlichen Laboratoriumstieren mittelst des Meningococcus das pathologisch-anatomische und das klinische Bild der Genickstarre zu erzeugen.

Eine Ausnahme machen bis zu einem gewissen Grade Affen. Intraspinale, sowie subdurale Applikation der Meningokokken bei Affen haben bisher allerdings ebenfalls widersprechende Resultate ergeben. Versuche dieser Art, welche Bettencourt & França[9], sowie Kolle & Wassermann[10] an Meerkatzen anstellten, waren durchaus ergebnislos. Bei letzteren Untersuchern ging zwar ein Affe nach intraspinaler Infektion unter allgemeiner Abmagerung in 8 Tagen ein, die Obduktion ergab jedoch keinen Anhaltspunkt für Cerebrospinalmeningitis. v. Lingelsheim & Leuchs[103] konnten indessen bei einer

bestimmten Affenart, dem Hundspavian, welcher besonders empfänglich für die Meningokokkeninfektion zu sein scheint, fast regelmäßig durch intraspinale Injektion (1 Kultur) das pathologisch-anatomische, sowie in einigen Fällen auch das klinische Bild der menschlichen Genickstarre erzeugen. Ebenso konnten Flexner[101], M'Donald[40], Wollstein[109] und Ghon[78] durch subdurale Impfung mit großen Mengen Bakterien bei Affen Meningitis hervorrufen. Nach Ghon[78] sind kleine Affen empfänglicher als Hunde und Meerschweinchen. Diese Ergebnisse der genannten Autoren sind ohne Zweifel bemerkenswert. Dennoch gestatten diese Versuche, da sich dasselbe klinische Bild auch durch intraspinale Injektion anderer Bakterienarten erzeugen läßt, an und für sich für die ätiologischen Beziehungen des Meningococcus zur übertragbaren Cerebrospinalmeningitis des Menschen keine sicheren Rückschlüsse. Letzteres wäre erst möglich, wenn es gelänge, unter Nachahmung des natürlichen Infektionsmodus (obere Luftwege, eventuell Blutinfektion) ebenfalls die klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen der Cerebrospinalmeningitis bei der genannten Tierart hervorzurufen. Solche Versuche stehen noch aus. Letzterer Infektionsmodus (Nasenrachenraum) ist übrigens auch bei anderen Tierarten (Meerschweinchen, Kaninchen) (v. Lingelsheim & Leuchs[103]) und auch bei einem Affen — Meerkatze — (Kolle & Wassermann[10]) bisher nicht gelungen.

6. Giftbildung.

Da das klinische Bild der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis oft in stürmischen Fällen unter Erscheinungen akutester, schwerster Intoxikation verläuft, lag es nahe, eine Giftbildung des Meningococcus auch in Kulturen zu vermuten. Bereits Kolle & Wassermann[10] sprachen sich dahin aus, daß die kleineren Versuchstieren intraperitoneal injizierten Meningokokken weniger infektiös als besonders toxisch durch bei dem massenhaften Zerfall der Kokken freiwerdende Endotoxine pathogene Wirkungen entfalteten.

Untersuchungen zum Zweck des Nachweises filtrierbarer Toxine sind zuerst von v. Lingelsheim & Leuchs[103] angestellt. Nach dreiwöchigem Wachstum töteten 0,25 bis 0,5 ccm durch Berkefeldfilter gegangener Bouillonkultur Mäuse, 3,0 ccm Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion; nach 1 ccm gingen Mäuse ferner sicher nach 24 Stunden bei subkutaner Injektion ein. Oehlmacher[116] berichtet, daß er für Pferde wirksame Toxine in Traubenzuckerbouillon nachweisen konnte. Ferner fand Flexner[101], daß das Filtrat einer mit Toluol behandelten Meningokokkenaufschwemmung in physiologischer NaCl-Lösung besonders jungen Meerschweinchen gegenüber toxisch wirkte. Diese Wirkung war von derjenigen lebender Kokken wenig unterschieden und erhöhte dabei gleichzeitig die Pathogenität der letzteren. Eingehender wurde dann die Bildung und Wirkung der Meningokokkenendotoxine — eigentliche Toxine im Sinne Ehrlichs sind bisher nicht festgestellt — von Kraus & Doerr[110], sowie Kraus & Baecher[111, 112, 113] studiert. Nach den genannten Autoren lassen sich aus 24—48-stündigen Agarkulturen von Meningokokken durch Extraktion mit destilliertem Wasser oder noch besser mit $n/_{10}$ Sodalösung Extrakte herstellen, die nach intraperitonealer Injektion Meerschweinchen und Mäuse in Mengen von 0,5—3,0 ccm töten. Nach 5—6 Stunden erkranken die Meerschweinchen und

gehen nach 18—24 Stunden zugrunde. Außer einem gelblichen fadenziehenden Exsudat in der Peritonealhöhle, Rötung der Darmserosa und Hyperämie der Nebennieren finden sich keine weiteren Veränderungen vor. Tierpassage erhöht die Virulenz und die Giftigkeit der Stämme. In manchen Fällen wirkten auch Bouillonkulturfiltrate in Mengen von 1—3 ccm intraperitoneal bei Meerschweinchen und intravenös bei Kaninchen tödlich. Das Vorhandensein toxisch wirksamer Substanzen in Meningokokkenextrakten wird auch von Dopter[114], sowie von Krumbein & Diehl[115] anerkannt. Die letzteren Autoren kamen allerdings bei der Nachprüfung der Versuchsergebnisse von Kraus und seinen Mitarbeitern zu dem Resultate, daß die Giftwirkung der Extrakte ziemlich inkonstant und weniger gleichmäßig sei als die lebender Kokkenemulsionen.

III. Vorkommen der Meningokokken beim kranken Menschen und im Sektionsmaterial. Mischinfektionen.

Für den bakteriologischen Nachweis der Meningokokken bei Kranken kommt in erster Linie die Untersuchung des Lumbalsekretes, des Blutes, des Nasenrachenschleimes und Bronchialsekretes, sowie metastatischer Krankheitsprodukte (Eiter) in Betracht. Den kulturellen Nachweis im Lumbalsekret bei mehreren sporadischen Fällen könnte zunächst Weichselbaum[1] liefern. Von neueren Befunden, bei denen der Meningokokkencharakter der isolierten Bakterien sicher erwiesen ist, seien besonders die folgenden erwähnt. Councilman, Mallory & Wright[2] konnten im Lumbalsekret den Meningococcus bei 55 Kranken 38mal kulturell nachweisen. Faber[3] hatte unter 31 Untersuchungen 27mal positive Befunde. Das Untersuchungsmaterial von Bettencourt & França[4] erstreckte sich auf 271 Fälle, in welchen sie jedesmal Meningokokken kulturell feststellen konnten. Cochez & Lemaire[5] fanden den Weichselbaumschen Diplococcus unter 44 Fällen 39mal. Schottmüller[6] berichtet über 49 Fälle aus der Lenhartzschen Klinik, bei denen 43mal der kulturelle Nachweis der Meningokokken im Lumbalsekret gelang. Mariotti-Bianchi[7] fand den Erreger unter sechs Fällen 5mal, Rautenberg[8] unter 26 Fällen 8mal. Weichselbaum & Ghon[9] untersuchten 58 Exsudatproben, in denen sie 39mal Meningokokken, darunter 6mal durch Kulturverfahren nachwiesen. v. Lingelsheim[10] gelang gelegentlich der oberschlesischen Epidemie der Nachweis in der Cerebrospinalflüssigkeit bei 308 Untersuchungen 198mal (59,42 Proz.), davon in Reinkultur 180mal. In den aus Beuthen selbst stammenden 113 Punktionsflüssigkeiten, welche kurze Zeit nach der Entnahme untersucht werden konnten, waren Meningokokken in 78,30 Proz. der Fälle nachweisbar. Die Untersuchungen von Flügge[11] erstreckten sich auf 144 Punktionsflüssigkeiten mit 44 positiven Befunden. Weitere Mitteilungen über den Nachweis der Meningokokken im Lumbalsekret von Genickstarrekranken finden sich u. a. bei Dieudonné, Wöscher & Würdinger[12], Manteufel[13], Eschbaum[14], Herford[15], Lenhartz[16], Kutscher[17, 18], Küster[19].

Der Nachweis der Meningokokken im Lumbalsekret gestaltet sich am günstigsten in den ersten Krankheitstagen. Von 44 positiven Ergebnissen entfielen bei Flügge[11] 25 auf den 1.—5. Krankheitstag; am 20. Krankheitstage gelang der Nachweis noch in zwei

Fällen. Bei v. Lingelsheim[10] finden sich ähnliche Verhältnisse. Von 160 in den ersten fünf Krankheitstagen entnommenen Lumbalflüssigkeiten ergaben 117 = 73 Proz., dagegen von 41 nach dem 21. Tag entnommenen nur 21 = 51 Proz. positive Befunde. Flügge[11] erwähnt einen zur Sektion gekommenen Fall, in welchem aus dem Lumbalsekret der Leiche noch 75 Tage nach dem Beginn der Erkrankung Meningokokken isoliert werden konnten, Rautenberg[8] einen solchen, in dem noch nach neun Wochen die Erreger nachweisbar waren. Diese zuletzt erwähnten Fälle sind jedenfalls außerordentlich selten.

Der Nachweis der Meningokokken im zirkulierenden Blute gelang zuerst Cochez & Lemaire[5]. Sie konnten 1901 intra vitam bei Genickstarrekranken zweimal aus dem Blute Diplokokken mit allen Charakteren des Weichselbaumschen Meningokokken isolieren. Salomon[20] berichtete 1902 über einen einwandsfreien Fall von Meningokokkenseptikämie mit spätem Einsetzen der meningitischen Symptome. Weitere Mitteilungen über Befunde von Meningokokken im zirkulierenden Blut finden sich bei Jacobitz[21], Martini & Rohde[22], Andrewes[23], Bennecke[24], Curtius[25], Lenhartz[16] (Schottmüller), Davis[27], Dieudonné, Wöcher & Würdinger[12], Herford[15], Liebermeister[28], Marcowich[29], Stade[30]. Curtius[25] teilt über die Identifizierung seiner Kokken nichts Näheres mit. Auch aus den Angaben von Marcowich[29] ist bezüglich der Art der Identifizierung nichts Näheres zu entnehmen. In den übrigen Fällen handelte es sich um bakteriologisch nachgewiesene Meningokokken.

Auf dem Wege der Blutbahn gelangen die Meningokokken in die übrigen Organe des Körpers und können dort metastatische Entzündungen verursachen. So berichtet Lenhartz[16] über drei Befunde von Meningokokken bei eitriger metastatischer Gelenkentzündung im Anschluß an Cerebrospinalmeningitis. Herford[15] beschreibt einen Genickstarrefall, der als Polyarthritis rheumatica verlief, mit Meningokokkennachweis im Blut. Ferner konnte Eschbaum[14] im Eiter eines entzündeten Handgelenkes bei Meningokokkensepsis die spezifischen Erreger kulturell nachweisen. Dieudonné, Wöscher & Würdinger[12] gelang der Nachweis der Meningokokken im Furunkeleiter. Hessler[31] beschreibt eine akute Mittelohreiterung bei bakteriologisch gesicherter Genickstarre, allerdings ohne den Nachweis der Erreger im Eiter. Bei metastatischen Erkrankungen des Bulbus sind Meningokokken kulturell nachgewiesen worden von McKee[32] im Vorderkammereiter und von Tooke[33] ebendaselbst und in der Sehnervenscheide (Schnitt). Im Inhalt von Herpesbläschen haben v. Drigalski[34] und Herford[15] Meningokokken kulturell nachweisen können.

Ueber einen einwandsfreien, d. h. kulturellen Meningokokkenbefund im Nasenrachensekret von Genickstarrekranken berichteten zuerst Albrecht & Ghon[35]. Die Mitteilungen von Albrecht & Ghon konnten von einer Reihe anderer Autoren bestätigt werden. Lord[36], Kiefer[37], sowie Collins[38] fanden Meningokokken je einmal im Nasenrachensekret eines Genickstarrekranken. Rautenberg[8] konnte ebenfalls in mehreren Fällen der Kehler Epidemie den kulturellen Nachweis von Meningokokken im Nasenrachensekret bei Kranken erbringen; die Mehrzahl seiner mitgeteilten Befunde stützt sich allerdings nur auf mikroskopische Untersuchungen. Auch die Befunde von Jacobitz[21], sowie Horcicka & Poledne[39] beruhen in

erster Linie nur auf mikroskopischen Untersuchungen. Die Mitteilungen von Flügge[11] betrafen 44 Proben von Nasen- und Rachenschleim Meningitiskranker mit nur vier positiven Befunden. v. Lingelsheim[10] konnte in 787 Fällen von Cerebrospinalmeningitis den Meningococcus 182mal und später[40] unter 49 Fällen 46mal im Nasenrachenschleim im Beginn und auf der Höhe der Krankheit nachweisen. Ferner fanden Bolduan & Goodwin[41] die Erreger im Nasenrachenraum der Kranken unter 52 Untersuchten 18mal, hauptsächlich in der 1. und 2. Krankheitswoche, desgleichen Eschbaum[14] (unter 15 Fällen 13mal), Goodwin & Sholly[42] (bei 50 Proz. der Kranken in der 1. bis 3. Woche), Quenstedt[43] in allen Fällen sowie Herford[15] fast regelmäßig in den ersten Krankheitstagen.

Der relativ häufige negative Ausfall der bakteriologischen Untersuchung des Nasenrachensekretes auf Meningokokken erklärt sich, wie Flügge[11] und v. Lingelsheim[10] sowie Kirchner[44] hervorheben, aus der Zeit und der Art der Entnahme der Proben. v. Lingelsheim[10] hatte bei Proben, die am 1.—5. Krankheitstage entnommen waren, in 66,60 Proz. der Untersuchungen ein positives Ergebnis, während vom 21. Krankheitstage an und darüber nur in 4,39 Proz. der Fälle Meningokokken nachgewiesen werden konnten. Bei Proben, welche am Ort der bakteriologischen Untersuchung selbst in technisch richtiger Weise, d. h. direkt aus dem Nasenrachenraum entnommen und sofort hinterher verarbeitet werden konnten, gestaltete sich das Resultat noch wesentlich günstiger, nämlich 93,8 Proz. positiver Befunde innerhalb der ersten Krankheitstage.

Die Meningokokken verschwinden aus dem Nasenrachenraum der Genickstarrekranken häufig etwa von der 3. Woche nach dem Krankheitsbeginn fast vollständig (v. Lingelsheim[10]). Herford[15] fand die Erreger in einem Falle noch 2 Monate nach Beginn der Erkrankung im Rachensekret. Die längste bisherige Beobachtungsdauer betrug in einem Falle ein Vierteljahr (v. Lingelsheim[10]). Durch diese Beobachtungen ist jedoch die Frage, wie lange Genickstarrerekonvaleszenten die Krankheitserreger im Nasenrachenraum beherbergen können, noch keineswegs abgeschlossen. Es ist im Gegenteil im epidemiologischen Interesse erwünscht, hierüber durch weitere gelegentliche Untersuchungen noch möglichst weitgehende Erfahrungen zu sammeln.

In einem Fall von Pharyngitis ulcerosa im Verlauf von Genickstarre gelang der Nachweis der Erreger Reicher[45] im Rachensekret.

Jacobitz[46] konnte bei mehreren Fällen von Genickstarre Meningokokken kulturell im Bronchialsekret nachweisen. Herford[15] fand Meningokokken auf den Tonsillen, im Kehlkopf und in der Luftröhre.

Wiederholt ist ferner die Züchtung der spezifischen Erreger aus dem Sekret der als Komplikation der übertragbaren Genickstarre auftretenden Conjunctivitis gelungen (Davis[27], McKee[32], Gabriélidès[47], Canby Robinson[48], Stoevesandt[49]). Brons[50] gelang ferner der Nachweis von Meningokokken auf der Conjunctiva in einem Fall bei einer nicht an Genickstarre erkrankten Person mit Conjunctivitis, McKee[32] bei einem gesunden Mann mit normaler Conjunctiva.

Eine eingehende Berücksichtigung verdient in ätiologischer Beziehung das Vorkommen der Meningokokken im Sektionsmaterial von Genickstarrefällen. Councilman, Mallory & Wright[2] konnten unter 35 Sektionen 31mal Meningokokken nachweisen. Albrecht & Ghon[35] untersuchten von 1896 bis 1901 30 zur Obduktion gekommene Fälle mit 22 positiven Ergebnissen. Rautengerg[8] konnte in einem zur Sektion gekommenen Falle Meningokokken im Meningealeiter kulturell nachweisen. In den Organen gelang der Nachweis nicht. Bei sieben Sektionen hatten Weichselbaum & Ghon[9] im ganzen sechsmal positive Kulturergebnisse. In 31 Sektionen frischer Fälle von übertragbarer Genickstarre fand v. Lingelsheim[10] jedesmal, d. h. in 100 Proz. der Fälle, Meningokokken, und zwar 23mal in dem Meningealeiter in Reinkultur. Die Befunde von Flügge[11] an Sektionsmaterial betreffen insgesamt 42 Fälle, bei welchen Meningokokken 23mal nachgewiesen wurden (Hirnhaut, Cerebraleiter, Punktionsflüssigkeit).

Herford[15] fand selbst bei 24 Stunden altem Leichenmaterial die Erreger stets in frischen Fällen von Genickstarre im Hirneiter. Bei nach der 3. Krankheitswoche Verstorbenen waren Meningokokken nicht mehr nachweisbar. Ebenso gelang Löwenstein[51] der Nachweis in allen Fällen im Ausstrichpräparat oder kulturell in Gehirn und Rückenmark der Verstorbenen. In der Milz konnten Meningokokken kulturell nachgewiesen werden von v. Lingelsheim[10] und Herford[15]. Von besonderen Befunden metastatischer Lokalisation der Meningokokken im Sektionsmaterial sind zu erwähnen der mehrmals gelungene Nachweis in endocarditischen Effloreszenzen (Weichselbaum & Ghon[9], Herford[15]), im pericardialen Eiter (Bettencourt & França[4], Davis[27], Eschbaum[14] (mikroskopisch), Herford[15], Lenhartz[16], Weiss-Eder[52]), im Herzblut (v. Lingelsheim[10], Weiss-Eder[52]), im eitrigen Pleuraexsudat (Bettencourt & França[4], v. Lingelsheim[10], Weiss Eder[52]). Ferner gelang der Nachweis wiederholt in pneumonischen bzw. bronchopneumonischen Herden (v. Drigalski[34], v. Lingelsheim[10], Jacobitz[46], Stade[30]). In beiden vereiterten Samenbläschen konnte Pick[53] in einem Falle von Genickstarre kulturell Meningokokken nachweisen. Wintersteiner[54] erwähnt einen Fall von metastatischer Ophthalmie bei Cerebrospinalmeningitis, in welchem Albrecht & Ghon aus dem Glaskörper Meningokokken züchten konnten. Der Nachweis der Erreger bei eitriger Keratitis und Panophthalmie (McKee[32] und Tooke[33]) ist bereits oben erwähnt. Westenhoeffer[55] teilt schließlich einen Befund von Meningokokken bei interstitieller Nephritis im Verlauf von Genickstarre mit.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Meningokokken in frischem Sektionsmaterial, wie es scheint, regelmäßig, und zwar sehr oft in Reinkultur, nachweisbar sind. Andererseits läßt ein Vergleich der zahlenmäßigen Befunde aber auch erkennen, daß man nur den Ausfall der Untersuchungen von absolut frischem Material einwandsfrei kritisch verwerten kann.

Der häufig mißlungene Nachweis des Meningococcus erklärt sich zwanglos dadurch, daß letzterer in vielen Fällen im Leichenmaterial infolge der Fäulnis, im Nasenrachensekret außerhalb des Körpers infolge Eintrocknung schnell zugrunde geht. Im Lumbalsekret ist er, namentlich in der späteren Krankheitszeit, nur sehr spärlich vorhanden. Manteufel[13] konnte in einem Falle mit positiven mikro-

skopischen Befund bereits 4 Stunden nach dem Tode die Meningokokken nicht mehr in der Leiche kulturell nachweisen. Die Meningokokken werden deswegen auch, vor allem aber, weil sie gegen äußere schädliche Einflüsse sehr wenig widerstandsfähig sind, von etwa gleichzeitig in dem Untersuchungsmaterial vorhandenen Begleitbakterien oder zufälligen Verunreinigungen sehr leicht überwuchert. Aus diesem Grunde fallen Kulturversuche des Meningococcus aus genickstarreverdächtigem Material nicht allein oft negativ aus, sondern man erhält häufig andere Bakterien, welche scheinbar in Reinkultur in dem untersuchten Substrat vorhanden waren. Diese Bakterien können, wenn es sich z. B. um Lumbalsekret handelt, entweder von der Nasenrachenhöhle aus ebenso wie der Meningococcus in den Cerebrospinalkanal hineingelangt sein (Begleitbakterien oder Sekundärinfektion), oder es kann sich um von der Haut stammende, der Lumbalflüssigkeit beigemischte zufällige Verunreinigungen handeln.

Die Häufigkeit des Vorkommens und die Arten der neben dem Meningococcus aus dem Lumbalsekret Lebender oder aus Sektionsmaterial isolierten Bakterien werden aus folgenden Angaben ersichtlich. Bettencourt & França[4] fanden in 271 Fällen von epidemischer Genickstarre in der Lumbalflüssigkeit jedesmal Meningokokken in Reinkultur, dagegen in drei anderen Fällen von Meningitis je einmal Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken. Schottmüller[6] fand unter 49 Fällen je einmal Tuberkelbacillen, Streptococcus mucosus und Pneumokokken. Heymann[56] beobachtete neben Meningokokken wiederholt Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, letztere besonders öfters allein (von 51 Fällen 18mal). Wall[57] fand in 22 Fällen Meningokokken in Reinkultur, 4mal mit Staphylokokken, 2mal mit Pneumokokken, 3mal mit Influenzabacillen zusammen. In sieben Fällen, in denen während des Lebens Weichselbaumsche Meningokokken festgestellt waren, ergab die Sektion außerdem allgemeine Miliartuberkulose. Sacquepée[58] konnte in den ersten Tagen der Krankheit den Meningococcus meist in Reinkultur nachweisen, erst später traten Staphylokokken als sekundäre Infektionserreger auf.

Lewkowicz[59] fand Meningokokken einmal mit Miliartuberkulose zusammen. Jundell[60] konnte in acht anscheinend sporadischen Fällen dreimal Meningokokken, zweimal Pneumokokken und einmal Streptokokken nachweisen. Weyl[61] und Kob[62] hatten bei den von ihnen mitgeteilten Fällen neben dem echten Meningococcus, wie aus der Beschreibung ihrer Kulturen hervorgeht, anscheinend den sogenannten Diplococcus crassus, einen gramzweifelhaften Coccus, in Händen, desgleichen konnte Leschziner[26] diesen Coccus neben dem Meningococcus aus dem Lumbalsekret isolieren. Flügge[11] fand in 44 untersuchten positiven Proben von Cerebrospinalflüssigkeit in den meisten Fällen den Meningococcus anscheinend in Reinkultur, in einzelnen Fällen war er von anderen Bakterien — Staphylokokken, Pneumokokken, Diplobacillen, grampositiven Diplokokken, Diphtheriebacillen ähnlichen Stäbchen — begleitet. Einmal wurden aus der Lumbalflüssigkeit einer Meningitisleiche Pneumokokken neben Meningokokken isoliert. v. Lingelsheim[10] konnte öfter sowohl im Leichenmaterial als auch im Lumbalsekret neben dem echten Weichselbaumschen Diplococcus eine große Reihe anderer Bakterien kulturell nachweisen (Diplococcus crassus, Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken, Streptococcus mucosus, Diplococcus mucosus, Diplo-

coccus flavus, Micrococcus cinereus und schließlich gramnegative Stäbchen). Verfasser erhielt in mehreren Fällen aus der Punktionsflüssigkeit teils den Meningococcus in Reinkultur, teils neben Staphylokokken, in einem Falle den Diplococcus crassus in Reinkultur.

Aus den mitgeteilten Befunden geht, um noch einmal kurz zusammenzufassen, hervor, daß in der Punktionsflüssigkeit bei Genickstarrekranken oder -leichen, oder in den Organen von an Genickstarre Gestorbenen eine große Anzahl von Bakterien neben dem spezifischen Erreger vorkommen kann, daß aber andererseits in frischen Fällen mit großer Regelmäßigkeit der Weichselbaumsche Meningococcus gefunden wird. Für das Gelingen des kulturellen Nachweises der Meningokokken kommen in erster Linie drei Punkte in Betracht: die möglichst frische Verarbeitung des Untersuchungsmateriales, der Zeitpunkt der Entnahme des letzteren — unter Umständen sehr schnelles Verschwinden des Erregers aus dem infizierten Organismus — und die Wahl einer geeigneten Züchtungsmethode. Bei genügender Berücksichtigung dieser Punkte gelingt der Nachweis des Meningococcus in den allermeisten Fällen. Man muß deshalb heute die spezifische ätiologische Bedeutung des Weichselbaumschen Diplococcus für die übertragbare Cerebrospinalmeningitis als feststehend betrachten. Versuche, die übertragbare Genickstarre nicht als ätiologisch einheitliche Infektionskrankheit, sondern als durch eine größere Reihe heterogener Erreger (Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken etc.) hervorgerufen zu behandeln (Knauth[63], Tschernoff[64]), müssen als unberechtigt zurückgewiesen werden. Sie beruhen auf der Verkennung der Tatsache, daß solche Meningitiden auch einmal gelegentlich in gehäufter Anzahl auftreten können, ohne daß sie aber bisher einen ausgesprochen infektiösen, epidemischen Charakter offenbart haben, wie wir ihn bei der übertragbaren Genickstarre in weitestem Umfange gelegentlich der großen Epidemien kennen gelernt haben.

IV. Pathologische Anatomie und Pathogenese.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der übertragbaren Genickstarre, auf welche im folgenden nur kurz eingegangen werden soll, sind gewöhnlich in Fällen, die relativ schnell, in 5—6 Tagen tödlich verlaufen, am vollsten entwickelt. Sie stellen sich im allgemeinen als eine akute eitrige Entzündung hauptsächlich der Arachnoidea des Gehirns und Rückenmarkes dar. Die Dura mater ist in der Regel blutreich und stark gespannt. Die Blutleiter sind mit dunklem flüssigen Blut gefüllt, zuweilen kommt Sinusthrombose vor. In der Mehrzahl der ausgebildeten Fälle findet sich das dicke fibrinöseitrige, schwartige Exsudat im Gehirn hauptsächlich an der Konvexität, in den weiten Maschen des Subarachnoidalraumes, seltener an der Basis, wo jedoch der Entzündungsprozeß stets beginnt (Westenhoeffer[1]). In ausgesprochenen Fällen kann die ganze Oberfläche des Gehirns wie von einer Eiterhaube bedeckt sein. Wegen ihres charakteristischen Aussehens gab man dieser die Bezeichnung „grüne Haube". Typisch sind nach Rist[2] oft inselförmige Eiteransammlungen in den Meningen sowie eitriges Exsudat auf der Oberfläche der Kleinhirnhemisphären. Nach Westenhoeffer[1] soll im Gegensatz zur tuberkulösen Meningitis die Sylvische Furche

in der Regel frei von entzündlichem Exsudat bleiben, was unter anderem auch von Busse[5] bestätigt wird. In vielen Fällen von ganz foudroyant verlaufender Genickstarre finden sich überhaupt kaum pathologisch-anatomische Veränderungen innerhalb des Schädels (Göppert[3]) an den Hirnhäuten. In solchen Fällen bestehen die Veränderungen oft nur in einer geringfügigen Entzündung in der Gegend des Chiasma und der Hypophysis mit außerordentlich spärlichem Exsudat (Westenhoeffer[1], Busse[5]). Göppert[3] konnte allerdings in seinen Fällen das Chiasma nicht als Prädilektionssitz des ersten Eiters feststellen. In Fällen, welche nach längerem Verlauf zum Tode führen, findet man hauptsächlich Residuen der Entzündung, Trübungen, Verdickungen, alte Infiltrate, Verwachsungen mit der Dura und der Hirnsubstanz und schließlich alte Erweichungsherde. Ein sehr häufiger Befund ist in solchen Fällen eine deutliche Atrophie der nervösen Substanz und ausgesprochener, bald seröser, bald purulenter Hydrocephalus internus. Bei schneller tödlich verlaufenden Erkrankungen ist das Ependym der Ventrikel in der Regel nur etwas getrübt mit geringen hämorrhagisch-eitrigen, entzündlichen Erscheinungen, die Ventrikelflüssigkeit gewöhnlich ebenfalls etwas vermehrt, serös oder seröseitrig, mit Flocken vermischt. Die Ventrikel sind auch hier schon oft etwas erweitert (Jochmann[4]).

Nach Busse[5] ist es nicht möglich, aus dem pathologisch-anatomischen Befund allein die Diagnose zu stellen. Am leichtesten gelingt die Unterscheidung von tuberkulöser Meningitis, dagegen kommen Fälle von otogener Gehirnhautentzündung, besonders metastatischer Art im Verlauf von Pneumonie und anderen Infektionskrankheiten vor, die den gleichen Obduktionsbefund bieten. Zu dem gleichen Ergebnis kommt Löwenstein[11].

Am Rückenmark ist das eitrige Exsudat an der Hinterfläche meistens stärker als an der vorderen (Westenhoeffer[1], Busse[5]), besonders reichlich im Lendenteil. Brust- und Halsmark pflegen nur geringere Entzündungserscheinungen aufzuweisen.

Die weiße und graue Gehirnsubstanz, deren Windungen abgeflacht sind, ist gewöhnlich blaß. Des öfteren werden in der weißen Marksubstanz, an den großen Ganglien und dem Mittelhirn kapilläre Hämorrhagien und Erweichungsherde beschrieben. In der Nähe der Blutgefäße lassen sich mikroskopisch sowohl in der Hirn- als auch Rückenmarkssubstanz eitrige Infiltrationen und Entwickelung mikroskopischer Entzündungsherde und kleinster Abszesse nachweisen (Westenhoeffer[1], Jochmann[4], Bettencourt & França[6], Löwenstein[11]). Busse[5] konnte allerdings letztere Befunde nicht bestätigen. Der Krankheitsprozeß stellt sich demnach nach den erstgenannten Autoren pathologisch-anatomisch als eine Meningoencephalitis dar.

Beteiligt an dem Entzündungsprozeß sind oft die Hirnnerven, wo eine Verbreitung der Entzündung in den Lymphscheiden, namentlich des Opticus und Acusticus, zu einer eitrigen Panophthalmie (Wintersteiner, Siegert u. a.) bzw. zur eitrigen Entzündung des inneren Ohres führen kann.

Von den inneren Organen der Brust- und Bauchhöhle zeigen Herz und Nieren gewöhnlich trübe Schwellung, die Milz ist zuweilen etwas geschwollen, wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten (Westenhoeffer[10]).

Die Häufigkeit der bei der epidemischen Genickstarre auftretenden Veränderungen des Darmes soll den Untersuchungen Göppert[3] und Radmanns[7] zufolge größer sein, als bisher angenommen wurde. Neben punktförmigen Blutungen in der Magen-Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut fanden sich im Beginn der Erkrankung wiederholt entzündliche Veränderungen größerer Gebiete des Darmes. Schwellung der Peyerschen Haufen, der Solitärfollikel und Mesenterialdrüsen konnten Göppert[3] und ebenso Westenhoeffer[1], sowie von Lingelsheim[8], Meyer[9] und Busse[5] bei akuten Fällen fast regelmäßig beobachten. Westenhoeffer[10] hält die Schwellung des lymphatischen Apparates des Darmes nicht für entzündlich, sondern für einen Ausdruck der bestehenden lymphatischen Konstitution, welche er als hauptsächlichstes disponierendes Moment für die Erkrankung an Genickstarre betrachtet. Nach Ansicht von Busse[5] und der Mehrzahl der Autoren ist sie indes, ebenso wie die im akuten Stadium gewöhnlich vorhandene Schwellung der übrigen Körperlymphdrüsen (Hals, Nacken, Lungenhilus etc.), lediglich als Ausdruck der Allgemeininfektion aufzufassen, ähnlich wie bei anderen schweren Infektionskrankheiten.

Sehr wichtig ist die Beteiligung des oberen Abschnittes des Respirationstractus an den bei der Genickstarre angetroffenen entzündlichen Veränderungen. Es ist das Verdienst Westenhoeffers[1,10], hierauf zuerst klar und nachdrücklich hingewiesen zu haben. Aus den pathologisch-anatomischen Untersuchungen Westenhoeffers und den gelegentlich dieser Untersuchungen vorgenommenen bakteriologischen Feststellungen v. Lingelsheims während der oberschlesischen Epidemie 1904/05 geht mit Sicherheit hervor, daß bei den allermeisten Fällen von übertragbarer Genickstarre die Krankheit mit einer geringeren oder stärkeren Entzündung des Nasenrachenraums einschließlich Rachentonsille und des hinteren Abschnittes der Nase beginnt. In diesen Abschnitten der oberen Luftwege ist nach diesen heute auch von anderen Untersuchern (Meyer[9], v. Lingelsheim[8], Busse[5]) anerkannten Befunden zweifellos die Eingangspforte für die Genickstarreerreger zu suchen.

Weniger allgemein anerkannt ist die Ansicht Westenhoeffers[1,10] über die Beteiligung und die Rolle der Rachentonsille bei dem Zustandekommen der übertragbaren Genickstarre. Westenhoeffer fand neben akuter Pharyngitis fast regelmäßig eine Vergrößerung dieses Organes. Er faßte diese letztere Erscheinung im Verein mit der allgemeinen Schwellung der Körperlymphdrüsen als Zeichen einer prädisponierenden lymphatischen Konstitution der von der Krankheit Befallenen auf. Nach den Beobachtungen von Meyer[9] und besonders Busse[5] findet sich jedoch eine Hyperplasie der Rachentonsille bei an Genickstarre Erkrankten bzw. Gestorbenen nicht viel häufiger als bei Nichtgenickstarrefällen. Ob die Rachentonsille also wirklich die ihr von Westenhoeffer zugeschriebene Bedeutung besitzt, erscheint zum mindesten noch zweifelhaft.

Der vordere Teil der Nasenhöhle ist meistens unverändert, dagegen sind die Nebenhöhlen — Paukenhöhle, Highmorshöhle, Keilbeinhöhle — mehr oder weniger oft an den Entzündungsvorgängen beteiligt.

Nach Göppert[3] kommen als Eintrittspforte nicht nur der obere Teil des Respirationstractus, sondern auch die tieferen Luftwege in

Betracht. Auch letztere zeigen nach Göppert im Anfangsstadium der übertragbaren Genickstarre sehr häufig geringere oder stärkere Entzündungserscheinungen, ein Befund, der von Busse[5] bestätigt werden konnte. Wiederholt wurden pneumonische Prozesse beobachtet, ferner Pleuraexsudate, welche den Meningokokken ihre Entstehung verdanken.

Ueber mikroskopische Veränderungen der nervösen Substanz des Rückenmarks finden sich in erster Linie Mitteilungen bei Liebermeistr & Lebsanft[12]. Als solche werden beschrieben Quellung und fettiger Zerfall der Achsenzylinder und Markscheiden. In einem Fall zeigten die Ganglienzellen der grauen Substanz verschiedene Grade der Degeneration und des Zerfalles. Außerdem fanden sich Degeneration und Zerfall der hinteren Wurzeln und Hinterstränge, der Vorderhornganglienzellen und vorderen Wurzeln.

Wenn auch nach dem oben Gesagten über die primäre Ansiedelungsstätte und die Eingangspforte des Krankheitserregers Zweifel kaum noch bestehen können, so sind die Untersuchungen über den Weg, auf welchem die Infektion von dem Nasenrachenraum aus zu den Meningen gelangt und sich weiter im Körper verbreitet, heute noch nicht vollständig abgeschlossen. Für diesen Weg gibt es zwei Möglichkeiten: die Lymph- oder die Blutbahnen. Westenhoeffer[1,10], dessen Untersuchungen über diesen Gegenstand als grundlegend betrachtet werden müssen, hatte zunächst den lymphogenen Ursprung der Meningitis für den wahrscheinlicheren gehalten. Der Nachweis ist jedoch bisher nicht gelungen. Dagegen förderten die Westenhoefferschen Untersuchungen mehrere Tatsachen zutage, welche für den hämatogenen Ursprung der Meningitis und die Verbreitung des Erregers im Körper auf dem Wege der Blutbahn sprechen. In drei akuten Fällen, die sämtlich innerhalb 24 Stunden zum Tode führten, fand Westenhoeffer kleinste mikroskopische Entzündungsherde im Herzmuskel. Dieser Befund ist deshalb wichtig, weil durch ihn erwiesen ist, daß schon innerhalb der ersten 24 Stunden die Erreger resp. deren Toxine im Blute kreisen, zu einer Zeit, wo Entzündungserscheinungen an den Hirnhäuten oft noch nicht nachweisbar sind. Ferner aber kann diese Beobachtung vielleicht zur Erklärung dienen für die häufig ganz akut eintretenden Todesfälle, bei welchen in der Regel Erscheinungen von Meningitis noch gar nicht festzustellen sind (Westenhoeffer[10]). Abgesehen davon, daß derselbe Autor in einem Falle in der Marksubstanz der Nieren einige wenige kleine Entzündungsherde fand, konnte er indessen ferner noch in zwei Fällen, welche innerhalb der ersten 24 Stunden ad exitum kamen und bei welchen mikroskopische Veränderungen an den Meningen noch nicht zu konstatieren waren, bei der mikroskopischen Untersuchung der N. optici zwischen Chiasma und Durchtritt durch das Foramen opticum eine eitrige Infiltration der Arachnoidea und der mit den N. optici eintretenden Arteria ophthalmica feststellen. Diese perivaskuläre Leukocytenanhäufung kann nach Westenhoeffer[10] bei so frischen Fällen nur als primäre entzündliche gedeutet werden, welche sich innig an die Gefäße anschließt. Auch nach Löwenstein[11] steht bereits im Beginn des Krankheitsprozesses eine Hyperämie und später eine Leukocytenansammlung in den Blutgefäßen im Vordergrund. Hinzu kommen die vielfach schon im Beginn der Krankheit erhobenen Befunde von Meningokokken im kreisenden Blut. Diese

Befunde sprechen durchaus dafür, daß die Meningokokkenmeningitis selbst ebenso wie die entzündlichen Krankheitsprozesse in den Gelenken, Peri- und Endocard usw. metastatischen Ursprunges sind, indem die Erreger von ihrer primären Ansiedelungsstätte, dem Nasenrachenraum, aus hierhin wie dorthin auf dem Blutwege gelangen.

Bezüglich der klinischen Symptome der übertragbaren Genickstarre sei auf die ausführlichen Arbeiten von Altmann[13] und Busse[5] verwiesen.

V. Epidemiologie und Prophylaxe.

Für das Verständnis der Verbreitungsweise der übertragbaren Genickstarre kommen in erster Linie zwei Momente in Betracht. Der Meningococcus Weichselbaum ist erstens als obligater Parasit des Menschen anzusehen. Entgegen der Auffassung Jägers[1], Rautenbergs[2] und einiger anderer muß jetzt als erwiesen gelten, daß der Meningococcus außerhalb des menschlichen Körpers infolge seiner geringen Widerstandsfähigkeit gegen äußere schädliche Einflüsse (Austrocknung) verhältnismäßig schnell zugrunde geht (Weichselbaum[3], Albrecht & Ghon[4], Bettencourt & França[5], v. Lingelsheim[6], Flügge[7], Kolle & Wassermann[8] u. a.). In unserer Umgebung, Bodenstaub, Luft usw. ist das Vorkommen des Meningococcus bisher niemals nachgewiesen. Eine indirekte Vermittelung der Infektion durch Gebrauchsgegenstände der Kranken, Wäsche usw. ist aus den genannten Gründen ebenfalls ziemlich unwahrscheinlich, wenn sie überhaupt vorkommt, jedenfalls sehr selten. Eine einwandsfreie Beobachtung hierüber liegt meines Wissens bisher überhaupt nicht vor (vgl. auch Flatten[9], v. Lingelsheim[6]).

Für die Epidemiologie der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis ist zweitens der Umstand außerordentlich wichtig, daß die Erreger sehr häufig auch im Nasenrachensekret von Gesunden oder an leichter spezifischer Meningokokkenpharyngitis Erkrankten in der Umgebung Genickstarrekranker, und zwar oft in sehr großen Mengen, vielfach in Reinkultur gefunden werden. Der Nachweis der Krankheitserreger im Nasenrachenschleim gesunder Kokkenträger gelang zuerst einwandsfrei, d. h. kulturell, Albrecht & Ghon[4] im Jahre 1901. Seitdem sind diese Befunde von einer großen Anzahl von Autoren bestätigt worden (Weichselbaum[3], Rautenberg[2], Weichselbaum & Ghon[13], Lord[14], Meyer[15], v. Lingelsheim[6], Flügge[7], Kolle & Wassermann[8], Westenhoeffer[10], Ostermann[11], Hasslauer[16], Dieudonné, Wöscher & Würdinger[17], Bolduan & Goodwin[19], v. Vagedes[20], Bergel[21], Bochalli[22], Bruns & Hohn[23], Goodwin & Sholly[24], Herford[25], Huber[26], v. Lingelsheim[27], Trautmann[28], Trautmann & Fromme[29], Selter[34], G. Mayer[30], Elser & Huntoon[31], Flatten[32], Costa[33]).

Die Häufigkeit der „Kokkenträger“ in der Umgebung von Genickstarrekranken wird von den einzelnen Untersuchern sehr verschieden hoch angegeben. Die Anzahl der positiven Befunde ist zunächst in hohem Grade abhängig von der Art der Entnahme und der Zeit der bakteriologischen Verarbeitung des Nasenrachensekrets. So fand v. Lingelsheim[6] in Oberschlesien unter den Angehörigen der Genickstarrekranken insgesamt etwa 15 Proz. Kokkenträger bei Einsendung des Untersuchungsmaterials mit der Post und Verarbeitung etwa 24 Stunden nach der Entnahme. Sehr viel günstigere

Ergebnisse hatte dagegen Ostermann[11], der das Untersuchungsmaterial selbst entnahm und ohne Zeitverlust untersuchte. Unter 24 gesunden Familienangehörigen von Genickstarrekranken konnte er 17 = 74 Proz. gesunde Meningokokkenträger feststellen. Die weitgehende Abhängigkeit der Resultate von der Art und Zeit der Einlieferung des dem Nasenrachenraum entnommenen Abstrichmaterials zeigen besonders die umfangreichen Untersuchungen von Bruns & Hohn[23]. Von 593 persönlich, bzw. in Gegenwart des Untersuchers entnommenen Proben waren 192 = 32,4 Proz., von 1193 durch Boten übersandten Proben waren 209 = 17,5 Proz., von 1324 durch die Post in 24 Stunden übersandten Proben waren 63 = 4,7 Proz. und von 20 durch die Post in 48 Stunden übersandten Proben waren 0 = 0 Proz. positiv. Bochalli[22] entnahm das Untersuchungsmaterial gleichfalls selbst und verarbeitete es an Ort und Stelle. Bei dieser Art der Feststellung fand er unter den 16 Stubenkameraden eines genickstarrekranken Soldaten 10 = 62,5 Proz. Kokkenträger. In der Kompanie des Erkrankten selbst waren von 114 Mann 13 = 11,4 Proz., von den weiteren 355 untersuchten Mann des Bataillons 19 = 5,4 Proz. Kokkenträger. Je mehr die Beziehungen der Untersuchten zu dem Erkrankten, um so größer war in diesem Fall die Anzahl der ermittelten Keimträger. Weniger häufig war die Anzahl der Keimträger bei den Untersuchungen von Herford[25] (23,9 Proz.) und Trautmann & Fromme[29] (ca. 9 Proz.). Letztere untersuchten allerdings nicht eigenhändig entnommenes und durch die Post übersandtes Material, das indes bis spätestens 2 Stunden nach der Entnahme verarbeitet wurde.

Nach Bruns & Hohn[23] ist ferner der Gang — Anstieg oder Abklingen — der Epidemie von Einfluß auf die Zahl der Keimträger. Auf der Höhe der Epidemie fanden sie in fast allen Familien mit frischen Fällen (von 89 Familien ca. 84) Keimträger. Von 330 Angehörigen waren auf der Höhe der Epidemie 162 = 50 Proz. Keimträger, gegen Ende der Epidemie dagegen nur etwa 10 Proz. Die Abhängigkeit der Zahl der Keimträger von der Höhe etc. der Epidemie konnte jedoch Selter[34] nicht bestätigen. Auch Trautmann & Fromme[29] konnten diesen Zusammenhang nicht ermitteln. Am häufigsten waren die Väter der erkrankten Kinder Keimträger (Bruns & Hohn[23]). Unter 73 Keimträgerfamilien wurden 3mal bei beiden Eltern und sämtlichen Kindern Meningokokken gefunden. 6mal waren beide Eltern, 15mal der Vater allein, 6mal die Mutter allein Keimträger, ohne daß sich bei den Kindern durch die einmalige Untersuchung Meningokokken nachweisen ließen. Andererseits waren in 9 Familien nur Kinder Keimträger.

Im Gegensatz zu Bruns & Hohn[23] fanden Trautmann & Fromme[29] Keimträger nur in 20 Proz. der untersuchten Familien, in denen Genickstarrefälle vorgekommen waren, während einzelne Familien sich durch einen sehr hohen Prozentsatz von Keimträgern auszeichneten.

Die bisherigen Ermittelungen lassen also eine Regelmäßigkeit in der Verteilung gesunder Keimträger in der Umgebung der Genickstarrekranken nicht erkennen (vgl. auch v. Vagedes[20]). Letzteres war auch kaum zu erwarten, wenn man bedenkt, daß die Verbreitung des Infektionsstoffes durch die gesunden Keimträger von außerordentlich vielen Zufälligkeiten, wie Vorhandensein zur Aufnahme der

Kokken disponierter Personen, mehr oder weniger engem Zusammenleben, besonderem Vorhandensein von Infektionsgelegenheiten, dem Verhalten der Keimträger etc. in großem Umfange abhängig sein muß. Andererseits muß aber als sicher festgestellt gelten, daß auf der Höhe der Epidemie die Anzahl der gesunden Meningokokkenträger unter begünstigenden Umständen eine relativ große sein kann. Flügge[18] und unabhängig von ihm Bruns & Hohn[23] schätzen die Anzahl der Meningokokkenträger auf etwa 10mal so hoch als die Zahl der vorhandenen Genickstarrekranken.

Vielfach werden bei den Meningokokkenträgern entzündliche katarrhalische Zustände der Rachenschleimhaut festgestellt (von Lingelsheim[6], Flügge[18], Bochalli[22], Ostermann[11], Dieudonné, Wöscher & Würdinger[17], Huber[26] u. a.). Die Frage, ob die Pharyngitis als das für die Aufnahme der Kokken prädisponierende Moment oder als die unmittelbare Folge der Ansiedelung der Kokken (spezifische Meningokokkenangina) anzusehen ist, dürfte hierbei nicht immer leicht zu entscheiden sein. Einerseits kann wohl das Vorhandensein von Rachenkatarrhen eine gewisse disponierende Rolle für die Aufnahme der Kokken durch sonst Gesunde spielen. Bochalli[22] fand unter den Kokkenträgern besonders viele Raucher. Auch der Umstand, daß eine größere Verbreitung der Kokkenträger — wie der übertragbaren Genickstarre überhaupt — hauptsächlich in den kälteren, katarrhalische Zustände der Schleimhäute begünstigenden Uebergangsmonaten vom Winter zum Frühjahr beobachtet wird, kann für einen gewissen Einfluß dieser Krankheitszustände auf die Ansiedelung der Meningokokken sprechen. Dagegen bildete die Hypertrophie der Rachentonsille (Westenhoeffer) nicht immer ein die Aufnahme der Kokken in den Nasenrachenraum begünstigendes Moment (Busse[35], Herford[25]). Schließlich werden diese aber auch nicht selten ohne jegliche krankhafte Veränderung der Rachenschleimhaut bei gesunden Kokkenträgern gefunden (Hasslauer[16] u. a.).

Andererseits müssen wir aber annehmen, daß in vielen Fällen die Meningokokken bei sonst gesunden Personen primär Katarrhe der Schleimhäute der oberen Luftwege (spezifische Meningokokkenangina) hervorzurufen imstande sind.

Diese Katarrhe — Schnupfen, Rachenkatarrh —, welche durch die Ansiedelung der Meningokokken hervorgerufen bzw. unterhalten werden, sind in der Regel sehr leichter Art, in den meisten Fällen so gering, daß sie den Befallenen nicht bemerkbar werden. Nur verhältnismäßig selten kommt von dieser spezifischen Meningokokkenangina aus die Verschleppung der Kokken in Gehirn- und Rückenmarkshäute bzw. eine Allgemeininfektion zustande.

Die Persistenz der Meningokokken im Nasenrachenraum gesunder Keimträger kann nach unsern bisherigen Kenntnissen von sehr verschieden langer Dauer sein. Bochalli[22] fand 72,3 Proz. der Kokkenträger nach 14 Tagen bereits wieder kokkenfrei. Im allgemeinen kann man wohl annehmen, daß bei den meisten Keimträgern die Kokken nach 3—4 Wochen wieder verschwunden sind (v. Lingelsheim[36]). Jedoch sahen Bruns & Hohn[23] unter 81 untersuchten Keimträgern in 12 Fällen ein länger als 4 Wochen dauerndes Haften der Kokken. In einem Falle konnten bis zu 11 Wochen nach der ersten Feststellung Meningokokken nachgewiesen werden. Herford[25] beobachtete eine Persistenz der Kokken von höchstens

6 Wochen. Huber[26] konnte unter 49 Keimträgern bei 4 Meningokokken länger als 7 Wochen nachweisen. Selter[34] beobachtete sogar einen Keimträger, bei welchem länger als 7 Monate Meningokokken gefunden wurden. Verfasser hatte Gelegenheit, bei einem Keimträger die Meningokokken noch nach ungefähr 5 Monaten, bei einem zweiten sogar nach etwa $1^1/_2$ Jahren nach der ersten Feststellung nachweisen zu können. In beiden Fällen bestanden chronische Rachenkatarrhe. Interessant ist in dieser Beziehung auch eine Mitteilung von G. Mayer[30], der bei einem Genickstarreträger Meningokokken im Nasenrachenraum noch 2 Jahre nach überstandener Genickstarre feststellen konnte. Solche Fälle gehören nach den sonstigen Beobachtungen über die gewöhnliche Persistenz der Meningokokken ohne Zweifel zu den Ausnahmen, aber wir müssen doch schließlich damit rechnen, daß auch bei der übertragbaren Genickstarre, gerade wie bei anderen Infektionskrankheiten, Dauerkeimträger vorkommen können.

Die Dauer der Haftung der Kokken im Nasenrachenraum der Keimträger kann dabei von kokkenfreien Perioden unterbrochen sein. Letzteres geht daraus hervor, daß wiederholt bei Keimträgern nach kokkenfreien Intervallen wieder vorübergehend Kokken nachweisbar waren (v. Vagedes[20], Hübener & Kutscher[38], G. Mayer[30]).

Gesunde Keimträger sind bisher von den meisten Untersuchern nur in der unmittelbaren Umgebung von Genickstarrekranken zu Zeiten herrschender Genickstarre gefunden worden (v. Lingelsheim[36], Ostermann[11], Kolle & Wassermann[8], Bochalli[22], Bolduan & Goodwin[19], Davis[39], Dieudonné, Wöscher & Würdinger[17], Costa[33], Goodwin & Sholly[24], v. Vagedes[20]). Bruns & Hohn[23] konnten während einer Genickstarreepidemie Meningokokken bei einer Anzahl von Bergleuten feststellen, die zu Genickstarrefällen in keiner nachweisbaren unmittelbaren Beziehung gestanden hatten. Von gesunden Keimträgern aus können die Meningokokken nun ohne Zweifel in unkontrollierbarer Weise verbreitet werden. Außerdem können die Genickstarreerreger bei diesen Keimträgern eventuell noch nach sehr langer Zeit vorhanden sein. Hierdurch wird es erklärlich, daß gelegentlich, wenn, wie es scheint, auch seltener, Meningokokken in geringem Prozentsatz in genickstarrefreien Zeiten auch bei gesunden Leuten gefunden werden können, die nicht in nachweisbaren Beziehungen zu Genickstarrekranken gestanden haben (Kutscher[40], Hübener & Kutscher[38], Schumacher & Aumann[41], G. Mayer, Waldmann, Fürst & Gruber[42]). Durch diese Befunde ist indes die Frage der „Ubiquität" der Meningokokken, wie es G. Mayer will, wohl noch nicht sicher in positivem Sinne entschieden. Die genannten Beobachtungen können vielmehr sehr wohl auch durch die Annahme von der Entdeckung entgangenen Keimträgern mit längerer Persistenz der Kokken erklärt werden. Außerdem sind ähnliche Befunde auch bei anderen nicht ubiquitären menschenpathogenen Bakterien, wie z. B. Typhus- und Paratyphusbacillen, bekannt.

Die gesunden oder an leichter Meningokokkenangina erkrankten Keimträger spielen nun zweifellos bei der Verbreitung der Genickstarre die Haupt-, wenn nicht ausschließliche Rolle. Eine Ansteckung von seiten der Genickstarrekranken ist vermittels der in den erkrankten Hirn-

und Rückenmarkshäuten sitzenden Kokken ausgeschlossen. Aber auch vom Nasenrachenraum aus kann der bereits an manifesten Symptomen der Genickstarre Erkrankte, der an das Bett gefesselt ist, die Genickstarreerreger nicht in großem Umfange in seiner Umgebung auf gesunde Personen verbreiten. Tatsächlich ist auch eine solche Uebertragung unmittelbar vom Genickstarrekranken auf Gesunde bisher wohl kaum jemals beobachtet worden. Wohl aber sind für die Verbreitung des Infektionsstoffes die gesunden oder an spezifischer Angina erkrankten Kokkenträger besonders geeignet, die frei umhergehen und von Ort zu Ort reisen und hierbei durch Sprechen, Schnauben, Niesen und Husten die Meningokokken in ihrer Umgebung zu verstreuen reichlich Gelegenheit besitzen. Die Uebertragung findet wohl ausnahmslos auf diesem Wege durch direkte Kontaktinfektion (Tröpfcheninfektion, Flügge) statt. Uebertragung durch sogenannten indirekten Kontakt mittels lebloser Gegenstände — z. B. Wäsche, Kleidungsstücke, Kohlen der Gruben (Wollenweber[43]) — spielt bei der Verbreitung der Genickstarre zweifellos keine Rolle.

Das häufige Vorkommen des Meningococcus im Rachensekret der Kokkenträger, sowie die Ueberlegung, daß die Kokken den menschlichen Körper in infektionstüchtigem Zustand nur im Sekret des mit der Außenwelt kommunizierenden Nasenrachenraumes verlassen können, und schließlich die Beobachtung, daß die Erreger außerhalb des menschlichen Körpers außerordentlich schnell zugrunde gehen, charakterisieren ohne weiteres die Verbreitungsweise der übertragbaren Genickstarre als die einer rein kontagiösen, d. h. einer durch kranke bzw. mit Infektionsstoffen behaftete Menschen direkt auf gesunde Individuen sich fortpflanzenden Krankheit. Entsprechend der Verbreitung der Genickstarre durch Kontaktinfektion kann man bei allen epidemischen Ausbrüchen der Seuche das reine Bild und die typische bekannte Kurve der Kontaktepidemien beobachten. Ein explosionsartiger Ausbruch der Epidemien, wie unter gewissen Umständen bei Cholera und Typhus (infizierte Nahrungsmittel, Wasser- und Milchepidemien), wird bei der übertragbaren Genickstarre niemals beobachtet. Der Beginn einer Epidemie ist in der Regel außerordentlich schleichend, die Ausbreitung der Krankheit erfolgt langsam, meist treten zuerst nur vereinzelte sporadische Fälle auf. Zuweilen, nicht allzu selten, erlischt die Seuche nach einigen sporadischen Fällen scheinbar, um später, oft nach Monaten, wieder von neuem aufzutreten.

Die häufige Beobachtung von gesunden Kokkenträgern, sowie von nur an leichter Meningokokkenpharyngitis Erkrankten erklärt sich zwanglos das für die Genickstarre charakteristische sprunghafte, scheinbar unvermittelte Auftreten der Seuche, bei welchem sich ein Zusammenhang mit anderweitigen manifesten Erkrankungen in der Regel nicht erweisen läßt (Kirchner[44], Flatten[9], v. Lingelsheim[6], Flügge[7], Bloch[45] u. a.). Dabei folgt die Ausbreitung der Krankheit in ausgesprochener Weise dem menschlichen Verkehr, welcher infolge der modernen Verkehrsmittel die Verbreitung wesentlich erleichtert (Kirchner[44], Jochmann[46]).

Da andere Bakterienarten, wie Pneumo- und Streptokokken u. a., welche gelegentlich, wie wir wissen, Meningitis hervorrufen

können, ungleich häufiger im Nasenrachenraum angetroffen werden als der Meningococcus, ohne von hier aus Meningitis zu erzeugen, so ist man allerdings gezwungen, diesem letzteren eine ganz besondere Affinität zu den Gehirnhäuten zuzuerkennen (Jochmann[46], v. Lingelsheim[6]). In dieser Eigenschaft des Meningococcus liegt nach letzterem Autor gerade seine spezifische Befähigung, übertragbare Genickstarre zu erzeugen, welche anderen gelegentlich in den Meningen gefundenen Bakterien in diesem Grade fehlt.

Verschiedene Beobachtungen, namentlich aber die Tatsache, daß die Ansiedelung der Meningokokken im Nasenrachenraum in vielen Fällen nicht allein genügt, um eine Infektion hervorzurufen, weisen darauf hin, daß für die Erkrankung an Genickstarre jedesmal eine ganz besondere Disposition erforderlich ist. Diese scheint im allgemeinen in erster Linie durch das jugendliche Alter der Befallenen bedingt zu sein. Erwachsene sind der Infektion viel weniger zugänglich als Kinder. Nach Kirchner[44] betrafen 1904/05 in Oberschlesien 79,7 Proz der Fälle Kinder unter 15 Jahren. Radmann[47] berichtet, daß unter 300 Fällen in Kattowitz nur 4 Proz. über 12 Jahre alt gewesen seien. Eine besonders hohe Beteiligung des jugendlichen, speziell des Kindesalters an den Erkrankungen heben ferner Curschmann[48], Bettencourt & França[5], Westenhoeffer[49], Hecht[50], Flatten[9], Altmann[51], Bloch[45], Jochmann[46] u. a. hervor.

Als den Ausbruch der Krankheit begünstigende Momente werden dann ferner hauptsächlich Erkältungskrankheiten der oberen Luftwege, Katarrhe, Schnupfen, Halsentzündung, Bronchitis angeführt (Hecht[50], Vanzetti[52], Cochez & Lemaire[53], Altmann[51], Bloch[45], Meyer[54]). Curtius[55] will allerdings unter 209 Fällen nur zweimal Halsschmerzen im Beginn der Erkrankung, eine Pharyngitis dagegen niemals festgestellt haben.

Entsprechend der erhöhten Disposition durch gelegentliche Erkältungskrankheiten sieht man regelmäßig ein Ansteigen der Fälle in den Wintermonaten (Hirsch[56], Jäger[1], Flatten[9] u. a.), den Höhepunkt der Epidemien gewöhnlich im Mai und einen wesentlichen Rückgang im Sommer.

Körperliche und auch geistige Ueberanstrengung erhöhen nach allgemeiner Auffassung die Empfänglichkeit. Hierdurch erklärt sich zum Teil die häufige Beobachtung (Jäger[1], Rautenberg[2] u. a.), daß beim Ausbruch von Militärepidemien vorwiegend oder fast ausschließlich Mannschaften des ersten Jahrganges (Rekruten) befallen zu werden pflegen. Diese stehen im Winter noch mitten in ihrer militärischen Ausbildung und sind dabei naturgemäß größeren und ungewohnteren körperlichen Anstrengungen und infolgedessen auch leichter Erkältungskrankheiten ausgesetzt als die alten Mannschaften. Nach Altmann[51] werden besonders leicht Gravide, Potatoren, Obdachlose usw. von der Krankheit befallen. Genickstarrefälle nach Schädeltrauma sind wiederholt beschrieben worden (Dembowsky[60], Reiche[61], Hasche-Klünder[62], Göppert[63] u. a.). Westenhoeffer[64] berichtet über einen Fall von Genickstarre, der sich an eine Lumbalpunktion anschloß. Für die Anschauung von Radmann[47], daß etwa Insekten eine vermittelnde Rolle bei der Uebertragung spielen könnten, fehlt bisher jeder Anhaltspunkt.

Das Zusammenleben vieler Personen unter ungünstigen hygienischen Bedingungen in engen, dumpfen, schlecht gelüfteten Wohnungen

gilt allgemein als ein die Genickstarre wesentlich begünstigendes Moment (Curschmann[48], Kirchner[44], Westenhoeffer[49], Jochmann[46], Radmann[47] u. a.). Die übertragbare Genickstarre ist deshalb eine ausgesprochene Krankheit der ärmeren Bevölkerung. Bei dem engen Zusammenleben vieler Menschen wird ohne Zweifel die Infektionsmöglichkeit aber auch schon dadurch allein wesentlich gesteigert, daß sich unter einer größeren Anzahl von Leuten bei der anerkannt geringen Disposition für die Genickstarre leichter einmal besonders Disponierte finden werden als unter anderen Verhältnissen. Durch diesen Umstand erklärt sich sehr wahrscheinlich auch teilweise wenigstens das Auftreten der Kasernenepidemien, welche, wie im Gegensatz zu Flatten[9] und Bloch[45] bemerkt sein mag, oft gerade unter Verhältnissen beobachtet werden, bei denen von allgemeinen ungünstigen hygienischen Bedingungen (schlechte Lüftung, dumpfe Räume usw.) keine Rede sein kann.

Die Schule spielt bei der Verbreitung der übertragbaren Genickstarre anerkanntermaßen keine besondere Rolle. Letzteres liegt voraussichtlich daran, daß Kinder als Keimträger wesentlich ungefährlicher sind als Erwachsene, weil sie viel weniger durch Ausspeien, Räuspern etc. ihren Nasenrachenschleim in der Umgebung verbreiten als die ersteren.

Die Theorie von Jehle[57], der ausschließlich den Bergwerksbetrieb und die Kohlengruben für die Verbreitung der Genickstarre verantwortlich machen wollte, hat außer vielleicht von Huber[26] von keiner Seite Anerkennung gefunden (Lindemann[58], Kutscher[59], v. Lingelsheim[27]). Wenn die Kohlengruben in irgendeiner besonderen Beziehung zur übertragbaren Genickstarre stehen, so kann letzteres nur insofern der Fall sein, als hier infolge des Zusammenarbeitens einer größeren Anzahl von Personen in verhältnismäßig engbegrenztem Raum naturgemäß gesteigerte Infektionsmöglichkeiten vorhanden sein müssen.

Beobachtungen, wie diejenigen, daß selbst bei epidemieartigem Auftreten der übertragbaren Genickstarre die Erkrankung oft auf einen einzelnen Fall in der Familie beschränkt bleibt (Kirchner[44], Flatten[9]), ferner das häufige Vorkommen vereinzelt bleibender sporadischer Fälle und die Erscheinung der gesunden Keimträger lassen bei der Genickstarre die Annahme einer besonderen individuellen Disposition begründet erscheinen. Die Hypothese Westenhoffers, der die sogenannte lymphatische Konstitution als individuell disponierenden Faktor verantwortlich machen wollte, ist, wie schon oben ausgeführt, nicht genügend durch entsprechende Befunde gestützt, um allgemeine Anerkennung zu finden.

Aber auch wenn man der individuellen Disposition eine gewisse Bedeutung zuerkennen will, so müssen daneben zuweilen auch noch andere Momente mitspielen, die sich heute noch mehr oder weniger unserer Beurteilung entziehen. Hierher gehört z. B. die zeitliche Disposition eines und desselben Individuums, welche gewissen Schwankungen unterworfen zu sein scheint. So teilt Meyer[54] u. a. einen Fall mit, in dem ein $9^1/_2$-jähriges Mädchen zunächst gesund blieb, als mehrere seiner Geschwister an Meningitis erkrankten. Nach einigen Wochen erkrankte das Kind dagegen selbst schwer an Genickstarre und starb innerhalb 20 Stunden.

Hierher gehören z. B. auch die Beobachtungen, daß Kokkenträger selbst längere Zeit nach der Aufnahme der Meningokokken erst an Genickstarre erkrankten (Bochalli[22], Bruns & Hohn[23]).

Wenn man die Gesamtergebnisse der bisherigen epidemiologischen Forschung bezüglich der übertragbaren Genickstarre überblickt, so wird man zugeben müssen, daß namentlich durch die neueren Beobachtungen über Kokkenträger, spezifische Meningokokkenpharyngitis usw. viele Tatsachen, welche wir bei der Verbreitung der Genickstarre beobachten, unserem epidemiologischen Verständnis wesentlich näher gerückt sind. Es wäre indessen verfehlt, wenn man unsere Kenntnisse über die Epidemiologie der Genickstarre heute schon als abgeschlossen betrachten wollte. Bei aufmerksamer Ueberlegung wird auch jetzt immer noch manches, wie schon erwähnt, der Klärung bedürfen. So entzieht sich z. B., um nur eines herauszugreifen, auch heute noch gänzlich unserer Kenntnis, weshalb es in einigen Fällen zu epidemieartigem Auftreten der Seuche, in anderen unter denselben Bedingungen nur zu sporadischen, vereinzelt bleibenden Erkrankungen in anderen schließlich trotz des Vorhandenseins von Kokkenträgern überhaupt nicht zu Erkrankungen kommt. Die hier häufig supponierte gelegentliche Virulenzsteigerung des Krankheitserregers hält der kritischen Betrachtung kaum Stand, vor allem fehlt es bis jetzt an Beobachtungen oder experimentellen Beweisen für diese Anschauung, welche man eben nur als einen Notbehelf ansehen darf. Diese und andere schwierige epidemiologische Fragen müssen auch fernerhin als klärungsbedürftig der Gegenstand weiterer eingehendster Forschung sein.

Die Prophylaxe der übertragbaren Genickstarre muß in Berücksichtigung der epidemiologischen Verhältnisse, soweit diese uns bisher bekannt sind, von folgenden Gesichtspunkten ausgehen.

Die weitaus größte Bedeutung für die Verbreitung der Genickstarre kommt nach dem Gesagten den gesunden Kokkenträgern bzw. den an leichter spezifischer Meningokokkenpharyngitis Erkrankten zu. Die Gefahr, welche von den Genickstarrekranken selbst ausgeht, kann nach allen bisherigen Beobachtungen nur verhältnismäßig gering sein (Flügge[7], Ostermann[11], Flatten[9] u. a.). Letzteres wird ohne weiteres verständlich, wenn man bedenkt, daß die meisten Kranken wegen der alarmierenden Krankheitssymptome der manifesten Cerebrospinalmeningitis in der Regel bald isoliert bzw. dem Krankenhause zugeführt werden. Der Hauptgrund für diese Beobachtung ist aber ohne Zweifel darin zu suchen, daß der benommene, somnolente Kranke kaum imstande ist, durch Husten, Niesen usw. den Krankheitserreger von seinem Nasenrachenraum aus direkt in größerem Umfange auf dritte Personen zu übertragen.

Für die rationelle Bekämpfung der übertragbaren Gehirnhautentzündung kommt daher in erster Linie die Unschädlichmachung der klinisch gesunden Kokkenträger bzw. der an Meningokokkenpharyngitis Erkrankten in Betracht. Man wird sich nicht verhehlen dürfen, daß hiermit die Prophylaxe vor eine äußerst schwierige Aufgabe gestellt ist. Die Verbreitung der Kokkenträger ist nach den bisherigen Beobachtungen recht erheblich. Kokkenträger kommen, wie es scheint, nicht nur in der unmittelbaren Umgebung von Genickstarrekranken vor, sondern können sich auch gelegentlich einmal unter Verhältnissen finden, wo ein manifester Ge-

nickstarrefall nicht ohne weiteres auf die Quelle der Infektion hinweist. Ihr Vorhandensein wird sich naturgemäß in letzterem Falle sehr leicht der bakteriologischen Kontrolle entziehen. Da es sich ferner bei ihnen in der Regel um klinisch gesunde Personen handelt, welche ihrem Erwerb oft weit entfernt von ihrem Wohnsitz nachgehen, so kann, ganz abgesehen davon, daß jede gesetzliche Handhabe hierzu fehlen würde, schon aus diesen Gründen, ebenso wie bei den gesunden Typhusträgern, von einer Isolierung unter gewöhnlichen Umständen keine Rede sein. Diese wird überhaupt nur z. B. unter militärischen Verhältnissen in Frage kommen können. Die Isolierung würde unter anderem schon deswegen allein auf große Schwierigkeiten stoßen, weil die Meningokokken sich zuweilen gerade bei Gesunden im Nasenrachenraum unter den günstigen Fortkommensbedingungen, die sie daselbst finden, sehr lange Zeit halten können.

Alle therapeutischen Mittel, welche versucht worden sind, um die Kokken im Nasenrachenraum der Keimträger zum Verschwinden zu bringen (desinfizierende Gurgelwässer, Sozojodolpulver, Perhydrol, Protargol, Resorcin, Guajacol, Pyocyanase, Yoghurtbacillenaufschwemmung, lokale Anwendung bakteriziden Meningokokkenserums), sind in ihrer Wirkung unsicher (Bruns & Hohn[23], G. Mayer[30], Selter[34]).

Dies gilt besonders auch von der hauptsächlich von Escherich[66] und Jehle[65] empfohlenen und vielfach angewandten Pyocyanase, mit welcher einige Autoren allerdings verhältnismäßig günstige Resultate erzielt haben wollen (Göppert[63], Huber[26], Pröhl[67]). Bethge[68] behandelte vergleichsweise Kokkenträger mit Pyocyanase, Trockenserum, Perhydrol und Protargol. Er fand Perhydrol in 3-proz. und Protargol in 1,5-proz. Lösung (Eingießung mit Nasenkännchen) am wirksamsten. Auf diese Weise wurden 60—70 Proz. der Kokkenträger in 8—9 Tagen von den Kokken befreit. Dieudonné, Wöscher & Würdinger[17] empfehlen Sozojodolschnupfenpulver. Ueber die von Seibert[69] angegebene Behandlung mit Alkohol-Resorcintampons, sowie die Verfahren von Vincent & Bellot[70] (Guajacol-, Jod-, Alkohol-, Acid.-thymic.-Inhalation) und Berthelot[37] (Yoghurtbacillenaufschwemmung) liegen weitere praktische Erfahrungen noch nicht vor.

Der Grund für die verhältnismäßig unsichere Wirkung der therapeutischen Mittel liegt wohl hauptsächlich darin, daß einmal die Meningokokken, welche wahrscheinlich nicht oberflächlich, sondern in der Tiefe der Schleimhaut ihren Sitz haben, ihrer Einwirkung nicht immer zugänglich sind. Ferner dürfte es in der Mehrzahl der Fälle recht schwierig sein, die Mittel an dem eigentlichen Sitz der Kokken, dem oberen Teil des Nasenrachenraumes, in geeigneter und sicherer Weise zur Anwendung zu bringen.

Ob eventuell die prophylaktische Anwendung therapeutischen Meningokokkenserums (Injektion) bei Kokkenträgern einen Erfolg verspricht, ist sehr zweifelhaft, da die Haftung der Meningokokken im oberen Nasenrachenraum ein rein lokaler Vorgang ist, welcher der Serumwirkung als solcher kaum zugänglich sein dürfte.

Als Praktiker wird man sich bei der Bekämpfung der Seuche auf den Standpunkt stellen müssen, die gesamte nähere Umgebung des Kranken zunächst als ansteckungsverdächtig zu betrachten. Naturgemäß wird man auch hier analog den bei anderen Infektionskrankheiten bewährten Methoden durch bakteriologische Untersuchung der

Personen aus der Umgebung der Kranken die Kokkenträger festzustellen und durch geeignete Behandlung möglichst unschädlich zu machen suchen. Unsere prophylaktischen Maßnahmen werden bei dem augenblicklichen Stande der Dinge bezüglich der Kokkenträger außer dem Versuch einer Behandlung hauptsächlich darauf gerichtet sein, die letzteren auf die von ihnen ausgehende Gefahr in zweckentsprechender Weise aufmerksam zu machen, sie zu belehren und ihnen Verhaltungsmaßregeln bezüglich Vermeidung der Uebertragung der Kokken durch Anhusten u. a. m., tunlichste Einschränkung des Verkehrs mit Gesunden, Desinfektion der Taschentücher usw. an die Hand zu geben. Isolierungsmaßregeln werden sich mit Erfolg nur z. B. unter militärischen Verhältnissen durchführen lassen.

Die Anzeigepflicht, welche für die übertragbare Genickstarre für Preußen und die allermeisten deutschen Bundesstaaten seit 1905 gesetzlich festgelegt ist, sowie die Isolierung der Kranken werden unter anderem vielfach den Vorteil gewähren, diese möglichst zeitig einer geregelten Krankenhausbehandlung zuzuführen, wodurch dann naturgemäß auch gleichzeitig die Quelle für etwaige von dem Kranken ausgehende Infektionen am sichersten verstopft ist. Diese letztere Rücksicht veranlaßte ohne Zweifel bezüglich eventueller Kokkenträger auch die Maßregel, die Schule für Kinder zu sperren, welche aus infizierten Häusern stammen. Daß für die Umgebung von Kranken, speziell für die Pfleger, peinlichste Sauberkeit vor allem der Hände unter allen Umständen sehr empfehlenswert ist, bedarf keiner besonderen Erwähnung.

Als eine weitere Maßnahme zur Bekämpfung der Genickstarre wird die Desinfektion der Wohnungen sowie der Wäsche, Betten, Taschentücher, Gebrauchsgegenstände, des Nasenrachensekrets usw. der Kranken gefordert. Durch die Untersuchungen von Flügge[7] ist festgestellt, daß die gewöhnliche Formalindesinfektion völlig genügt, um etwa noch in der Wohnung vorhandene lebensfähige Meningokokken sicher zu vernichten. Ferner ist es das Wichtigste, die fortlaufende Desinfektion der infektiösen Entleerungen der Kranken (Sputum, Erbrochenes, Nasensekret) und der Taschentücher, Betten usw. während der Krankheit durchzuführen. Indessen wird man sich über die Endeffekte besonders der eigentlichen Wohnungsdesinfektion selbst und eine hierdurch etwa bedingte erfolgreiche Bekämpfung der Genickstarre keinen Täuschungen hingeben dürfen. Etwa am Fußboden der Wohnungen, im Staube, in den Ecken usw. wirklich vorhandene Meningokokken werden wegen ihrer geringen Widerstandsfähigkeit gegen äußere Einflüsse, namentlich Austrocknung, ohnehin ziemlich schnell zugrunde gehen. Es ist im höchsten Grade unwahrscheinlich, ja beinahe ausgeschlossen, daß die Erreger der Genickstarre, welche wir unter den günstigsten Fortzüchtungsbedingungen immer nur kurze Zeit auf ihnen sehr zusagenden künstlichen Nährböden übertragbar erhalten können, selbst z. B. in dunklen feuchten Ecken usw. sich längere Zeit lebensfähig halten. Es sind daher solche Fälle von Uebertragungen, in denen noch nach Wochen der Infektionsstoff an dem früheren Aufenthaltsorte Genickstarrekranker zu haften schien, sicherlich nicht auf die Widerstandsfähigkeit der Meningokokken in der Außenwelt, sondern auf andere Ursachen — Kokkenträger — zurückzuführen. Die eigentlichen Verbreiter der übertragbaren Genickstarre, die gesunden oder an Meningokokkenpharyngitis

leidenden Kokkenträger können wir durch Desinfektion der Wohnung nicht unschädlich machen. Man wird sich daher, wenn man nicht die Formalindesinfektion heranziehen will, bei der Desinfektion der Wohnungen auf diejenigen Stellen (Fußboden, Wand und Gegenstände in der Nähe des Bettes) beschränken können, welche unmittelbar mit den Entleerungen des Kranken in Berührung gekommen sein können.

VI. Immunität.

Als Reaktionsprodukte der Meningokokkeninfektion bilden sich in dem auf natürlichem Wege oder künstlich infizierten Organismus spezifische Antikörper. Von solchen sind bisher bei der Meningokokkeninfektion bekannt Agglutinine, Präzipitine, bakteriotrope, bakteriolytische sowie komplementablenkende Antikörper und giftneutralisierende Substanzen.

1. Agglutinine.

Im Serum von Genickstarrekranken und -rekonvaleszenten konnten zuerst Bettencourt & França[1] eine spezifische Agglutination des Weichselbaumschen Meningococcus feststellen. Krankensera hatten nach Bettencourt & França[1] in jedem Falle agglutinierende Eigenschaften. In einigen Fällen zeigte das Serum schon am 4. Krankheitstage einen Agglutinationstiter von 1:50, in einem Falle von 1:100 und in einem weiteren am 56. Krankheitstage von 1:500. Bei Rekonvaleszenten fanden die genannten Autoren noch nach Monaten zuweilen hohe Agglutinationswerte, in einem Falle bis zu 1:1000. Beziehungen zwischen der Schwere der Infektion und der Höhe des Agglutinationstiters waren nicht zu erkennen. Diese Angaben von Bettencourt & França[1] konnten im allgemeinen von Rautenberg[2] bestätigt werden. Ebenso fanden Jacobitz[3], Martini & Rohde[4], v. Drigalski[5], Davis[6], Ditthorn & Schultz[7], Dieudonné[8], Eberle[9], Cohn[10] eine Beeinflußbarkeit der Meningokokken durch das Krankenserum. Nach den umfassenden und zahlreichen diesbezüglichen Untersuchungen v. Lingelsheim[11], welcher über 593 Serumprüfungen mit 218 positiven Ergebnissen berichtet, fielen in den ersten 5 Krankheitstagen nur 24,1 Proz., dagegen zwischen dem 6. und 10. Krankheitstage 56,7 Proz. der Proben positiv aus. Die höchsten Agglutinationswerte, welche v. Lingelsheim[11] erhielt, betrugen 1:100 und 1:200. Eine bestimmte Regel für die Agglutination der Krankensera läßt sich bei der Meningokokkeninfektion nicht aufstellen. So fallen vielfach die Agglutinationsproben mit Patientenserum auch auf der Höhe der Erkrankung negativ aus (v. Lingelsheim[11], Ditthorn & Schultz[7], Dieudonné[8], Cohn[10], Marmann[12]). Die Agglutination mit Krankenserum kann ferner an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Zeiten der Krankheit durchaus verschiedene Resultate ergeben (Ditthorn & Schultz[7]). Als diagnostisches Hilfsmittel kann sie daher keinen Anspruch auf Zuverlässigkeit machen, wie auch von Huber[13] und Stövesandt[14] ganz richtig betont wird. Ebenso wie bei anderen Infektionskrankheiten darf man aus dem negativen Ausfall des Agglutinationsversuches mit Kranken- bzw. Rekonvaleszentenserum selbstverständlich auch hier keine bindenden diagnostischen Schlüsse ziehen.

Die Agglutinaiton wird bei 37° bis zu 24—48 Stunden beobachtet. Normales Menschenserum agglutiniert Meningokokken unter diesen Bedingungen in der Regel nur im Verhältnis 1:20—25 (v. Lingelsheim[11], v. Leliva & Schuster[15]). Nach Stövesandt[14] zeigen auch die Sera anderweitig Erkrankter gelegentlich ziemlich hohe Agglutinationswerte für Meningokokken. Symmers & Wilson[16] geben an, bei Genickstarrekranken hohe Mitagglutination für Alcaligenes- und Typhusbacillen beobachtet zu haben.

Meningokokkenagglutinine werden im Blutserum von Genickstarrerekonvaleszenten unter Umständen noch ziemlich lange Zeit nach dem Ueberstehen der Krankheit beobachtet. Außer den bereits oben erörterten Mitteilungen von Bettencourt & França[1] geben v. Leliva & Schuster[15] an, noch nach $1^1/_4$ bzw. $2^1/_4$ Jahren nach Ueberstehen der Genickstarre Agglutinationswerte für Meningokokken von 1:1000 bzw. 1:100 gefunden zu haben. Cohn[17] beobachtete nach mehr als 2 Jahren nach der Heilung in 2 Fällen noch einen Titer von 1:100 bzw. 1:1000.

Eine wesentlich größere Bedeutung für die Diagnose der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis als die Widalsche Probe besitzt die Identifizierung aus Krankheitsprodukten gezüchteter Kulturen mittels eines hochwertigen, an Tieren künstlich hergestellten spezifischen Serums. Bereits Albrecht & Ghon[18] fanden 1901, daß das Serum intraperitoneal mit Meningokokken vorbehandelter Kaninchen eine spezifische agglutinierende Wirksamkeit auf die genannte Bakterienart angenommen hatte. Nähere Angaben finden sich bei den genannten Autoren nicht. In der Folgezeit versuchte man dann, hauptsächlich auf diesem Wege die Frage der Arteinheit der Meningokokken zu lösen. Es finden sich hier in der Literatur die widersprechendsten Angaben veröffentlicht.

So fand zunächst Jäger[19] eine wechselseitige Beeinflussung des gramnegativen Typus Weichselbaum und seiner grampositiven Kokken. Auch Rautenberg[2] und v. Lingelsheim[11] berichten über ziemlich hohe Agglutinierbarkeit des Diplococcus crassus durch echtes Meningokokkenserum. Umgekehrt zeigten sich jedoch bei den Versuchen v. Lingelsheims[11] Meningokokken durch Crassusserum nicht beeinflußbar. Rautenberg[2] teilt hierüber nichts Näheres mit. Auch Sorgente[20] und später Fischer[21] berichten über gegenseitige Beeinflussung der Weichselbaumschen und Jägerschen Diplokokken. Zu diesen Untersuchungsergebnissen ist zu bemerken, daß Jäger[14] und Sorgente[20], wie aus der Beschreibung ihrer Kulturen hervorgeht, sicher keine echten Weichselbaumschen Meningokokken zur Herstellung ihrer Testsera benützt haben. Was die Beeinflußbarkeit des Typus Jäger (Diplococcus crassus) durch spezifisches Meningokokkenserum anbelangt, wie sie in den Untersuchungen v. Lingelsheims, Rautenbergs und hauptsächlich Fischers beobachtet wurde, so ist hierbei zu bedenken, daß dieser Diplococcus besonders in älteren Kulturen die Eigenschaft besitzt, unter Umständen spontan von jedem Serum, auch von Normalserum, agglutiniert zu werden. Hierauf ist bereits früher von Manteufel[22] hingewiesen worden. Auch Verfasser beobachtete wiederholt eine Zusammenballung des Diplococcus crassus in spezifischem Meningokokkenserum. Jedoch läßt sich diese Art Agglutination mit derjenigen der echten Meningokokkenstämme durch dasselbe Serum kaum in Parallele stellen, da sie erstens außer-

ordentlich schwach ist, ferner aber, was sehr wichtig erscheint, keine abgestufte Skala in der Häufchenbildung stattfindet, sondern die Agglutination in allen Verdünnungen gleich stark ausfällt (Pseudoagglutination). Auch durch die Untersuchungen von Wassermann[23], Bettencourt & França[1], Manteufel[22] und Jochmann[24] konnte eine spezifische Agglutination des Diplococcus crassus durch Meningokokkenserum nicht bestätigt werden.

Andererseits ist durch die Arbeiten von Rautenberg[2], Kolle & Wassermann[25], Flügge[26], v. Lingelsheim[11], Jochmann[24], Kutscher[27], Arkwright[28], Goodwin & Sholly[29], Bruns & Hohn[30], Fischer[21], Eberle[9], Ballner & Reibmayer[31], Krumbein & Schatiloff[40] u. a. gezeigt worden, daß sich in vielen Fällen die Agglutination mittels hochwertigen spezifischen, künstlichen Serums zur Identifizierung der Meningokokken mit Erfolg verwenden läßt. Agglutinierende Sera lassen sich leicht durch intravenöse Injektion abgetöteter bzw. lebender Meningokokken an Kaninchen, Ziegen, Hammel und Pferd herstellen. Am meisten empfiehlt sich nach den Erfahrungen des Verfassers bei jungen Kaninchen (etwa 1800 bis 2000 g) eine mehrmalige Injektion lebender Kulturen, etwa $^1/_2$ und 1 ganzen, schräg-bewachsenen 24-stündigen Agarkultur. Pferde vertragen bis zu drei Agarkulturen lebend intravenös, nachdem sie eine Zeitlang mit abgetöteten Kulturen vorbehandelt sind. Aus den Untersuchungen der oben angeführten Autoren geht übereinstimmend hervor, daß die weitaus meisten echten, aus Krankheitsprodukten stammenden Meningokokken, welche hinsichtlich ihrer kulturellen Eigenschaften sich typisch verhalten, durch ein und dasselbe spezifische Kaninchen- oder Pferdeserum deutlich mehr oder weniger hoch agglutiniert werden, während Normalserum derselben Tierarten keine oder nur geringe Einwirkungen zeigt. Allerdings kommt bei der Meningokokkenagglutination der Umstand wesentlich in Betracht, daß ebenso, wie es z. B. für die Staphylokokken erwiesen ist, schwer agglutinable bzw. inagglutinable Stämme vorkommen (Rautenberg[2], Kolle & Wassermann[25], Eberle[9], Elser & Huntoon[32], Küster[33], Marmann[12], Neumann[34], Stövesandt[14], Trautmann & Fromme[39] u. a.), eine Beobachtung, welche man gebührend berücksichtigen muß, wenn man nicht diagnostischen Irrtümern verfallen will.

Solche Stämme werden oft nicht höher als durch Normalsera beeinflußt. Hierdurch entsteht bezüglich ihrer Identifizierung eine gewisse Schwierigkeit, die weitere serologische Untersuchungen (Absorption, Komplementablenkung, Herstellung eines künstlichen agglutinierenden Immunserums mit der betreffenden fraglichen Kultur) erforderlich machen kann.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß ein und dasselbe Meningokokkenserum verschiedenen echten Stämmen gegenüber sehr verschieden hohe Agglutinationswerte besitzen kann (Ghon[35], Eberle[9], Neumann[34], Kolle & Wassermann[25], Baecher & Hachla[36] u. a.). Ferner ist umgekehrt beobachtet worden, daß derselbe Meningokokkenstamm durch verschiedene mit echten Meningokokken hergestellte Sera sehr ungleich hoch agglutiniert wurde (Eberle[9]). Die Beobachtung, daß der homologe Stamm nicht so hoch agglutiniert wird wie andere Kulturen, ist nicht selten (Baecher[47], Eberle[9]). Solche Schwierigkeiten, welche viele Untersucher wie Eberle[9], Ghon[35], Shennan-Ritschie[37], Fromme[38], Trautmann & Fromme[39]

u. a. der Agglutinationsbewertung bei der Meningokokkendiagnose mit größter Skepsis begegnen lassen, mahnen ohne Zweifel zu einer gewissen Vorsicht bei der Beurteilung der Agglutinationsresultate zur Identifizierung der Meningokokken. Jedenfalls erscheint es nicht statthaft, zur Identifizierung eines Stammes die Agglutinabilität bis zur vorgeschriebenen Titerhöhe eines beliebigen Serums zu verlangen. Nach Elser & Huntoon[32] soll sich die Agglutinabilität einzelner Meningokokkenstämme zuweilen durch Züchtung in Bouillon oder Traubenzuckerbouillon erhöhen lassen. Gewissen Schwierigkeiten wird man dadurch begegnen können, daß man zur Agglutinationsprobe nach Wassermann ein polyvalentes, aus möglichst verschieden agglutinablen Stämmen hergestelltes Serum verwendet.

Normales Kaninchenserum agglutiniert echte Meningokokken in der Regel nicht höher als in der Verdünnung 1:10 oder 1:20, normales Pferdeserum, besonders wenn es frisch ist, zuweilen bis 1:50. Allerdings hat Eberle[9] gerade bei normalem Kaninchenserum zuweilen Beeinflussung bis 1:100 gesehen.

Die bis zum vollständigen Eintreten des Agglutinationsphänomens erforderliche Beobachtungsdauer wird von den meisten Untersuchern in der Regel auf 20—24 Stunden angegeben (Rautenberg[2], Kolle & Wassermann[25], Kutscher[27]). Eberle[9] sah das Agglutinationsmaximum in der Regel sogar erst nach 38—42 Stunden eintreten. Die Beobachtungstemperatur beträgt meistens 37° C. Jedoch konnte Kutscher[27] aus Lumbalsekret eines typischen Genickstarrefalles einen Stamm züchten, der nur bei 55°, gar nicht dagegen bei 37° agglutinabel war. Normalserum (Pferdeserum) hatte bei 55° keinen Einfluß. Auch andere echte Meningokokkenstämme wurden bei 55° höher agglutiniert als bei 37°. Es empfiehlt sich deshalb, bei zweifelhaften Stämmen im Bedarfsfalle die Agglutinationsprobe bei 55° anzusetzen und 20—24 Stunden zu beobachten. Die Agglutination bei 55° wird für die Meningokokkendiagnose gleichfalls empfohlen von Trautmann & Fromme[39], Lieberknecht[41], Friese & Müller[42], Stade[43] und Sachs-Müke[44].

Von den für die Differentialdiagnose in Frage kommenden im Nasenrachenraum gefundenen gramnegativen meningokokkenähnlichen Diplokokken werden der Micrococcus catarrhalis, siccus, cinereus und die verschiedenen Flavusarten durch Meningokokkenserum nicht höher agglutiniert als durch normales Serum. Hohe Agglutinationswerte kommen hier nur bei Spontanagglutination vor, welche namentlich beim M. catarrhalis sehr häufig eintritt. Diese Diplokokken sind daher von agglutinablen echten Meningokokken, außer durch gewisse kulturelle Merkmale, auch durch die Agglutinationsprobe wohl zu unterscheiden.

Andererseits sind nun aber von einer Reihe von Untersuchern aus dem Nasenrachenraum von Gesunden bzw. an anderen Krankheiten (Influenza) erkrankten Personen ohne Zusammenhang mit Genickstarrefällen wiederholt gramnegative Diplokokken isoliert worden, deren Stellung zu den Meningokokken noch nicht unumstritten geklärt ist, und welche bei der Differenzierung gewisse Schwierigkeiten bereiten. Diese Diplokokken unterscheiden sich weder morphologisch, noch kulturell, noch durch die Agglutinabilität zuverlässig von echten Meningokokken. Es ist indes von einigen Autoren versucht worden, sie dennoch auf Grund der Agglutination bei 55°

als Pseudomeningokokken von diesen zu trennen (Friese & Müller[42], Sachs-Müke[44]). Bei einer influenzaähnlichen Epidemie fanden Friese & Müller[42] unter 45 isolierten Stämmen, welche kulturell als Meningokokken angesprochen waren, überhaupt nur 7 agglutinabel. Diese als „S-Kokken" bezeichneten Stämme wurden von einem Meningokokkenserum (Merck) im Gegensatz zu echten Meningokokken bei 55° wesentlich schlechter agglutiniert als bei 37°. Umgekehrt zeigten aber echte Meningokokken hohe Agglutination bei 55° durch „S-Kokkenserum". Die Untersuchungen über diese „S.-Kokken" wurden durch Sachs-Müke[44] erweitert und ergänzt. Außer der Bestätigung der Resultate von Friese & Müller ergab sich hierbei ferner, daß die echten Meningokokken einem polyvalenten S-Serum gegenüber eine größere agglutininbindende Wirkung entfalteten als umgekehrt S-Stämme einem polyvalenten echten Meningokokkenserum gegenüber. Auch hierbei war die optimale Wirkung für die Meningokokken bei 55°, für die „S-Kokken" bei 37° gelegen. Sachs-Müke[44] bezeichnet die Agglutination bei 55° für die echten Meningokokken geradezu als spezifisch, während die „S-Kokken" bei dieser Temperatur wenig oder gar nicht beeinflußt werden. Unterschiede im Agglutininbindungsvermögen gegenüber Meningokokkenserum hatten schon früher auch Dunham[45] und Lieberknecht[41] veranlaßt, gramnegative Kokken, die sie bei Gesunden gefunden hatten, und welche sonst in keiner Weise von echten Meningokokken zu trennen waren, von diesen zu differenzieren. Auch Dopter[46] hatte ähnliche Diplokokken, die sich morphologisch und kulturell genau wie echte Meningokokken verhielten, im Nasenrachenraum gefunden und als „Parameningokokken" bezeichnet. Sie waren schwach agglutinabel und unterschieden sich durch die Stärke der Präzipitinreaktion von andern echten Meningokokken.

Durch diese Befunde wird die an und für sich schon schwierige Frage der Differenzierung der Meningokokken von andern ihnen nahestehenden gramnegativen Diplokokken nicht unwesentlich kompliziert. Dem Verfasser will es scheinen, als sei auch durch die Untersuchungen von Friese & Müller[42], sowie Sachs-Müke[44] die Frage der Trennung der „S-Kokken" von den echten Meningokokken noch nicht völlig geklärt. Nach unseren bisherigen Kenntnissen gibt es ohne Zweifel echte, aus Lumbalsekret von Genickstarrefällen gezüchtete typische Meningokokken, welche auch bei 55° gar nicht oder nur sehr schwach agglutiniert werden. Ferner geht aus den umfangreichen und sorgfältigen Arbeiten von Eberle[9] eindeutig hervor, daß die Agglutination bei 55—56° bei Verwendung verschiedener polyvalenter Sera bei demselben Stamm ebenso wie diejenige bei 37° durchaus verschiedene Resultate geben kann. Von einem und demselben Serum wird von einer Anzahl von echten aus Lumbalflüssigkeit isolierten Meningokokkenstämmen ein Teil bei 55° höher, ein anderer dagegen wiederum bei 37° höher beeinflußt. Man kann also nicht davon sprechen, daß die Agglutination bei 55° spezifisch für die Meningokokken sei. Aehnlich verhält es sich mit der Agglutininbindung der Meningokokken. Wir finden das Agglutininbindungsvermögen von echten aus Lumbalsekret von Genickstarre gezüchteten Meningokokkenstämmen demselben Serum gegenüber durchaus verschieden hoch. Ja es wird beobachtet, daß ein Stamm aus einem Serum sämtliche Agglutinine herausnimmt, der einem andern Meningokokken-

serum gegenüber gar nicht oder fast gar nicht zu binden vermag. Verfasser[27] hat bereits seinerzeit auf Grund verschiedener Untersuchungen hierauf hingewiesen. Die Meningokokken verhalten sich hier ebenso wie andere Bakterien, z. B. die Choleravibrionen und Typhusbacillen (Meinicke, Jaffé & Flemming[48]). Die Differenzierung von Meningokokken und ihnen eventuell nahestehenden Bakterien mittelst der Agglutininbindung ist deshalb nicht als absolut zuverlässig zu betrachten. Man wird daher die Frage der Artverschiedenheit der „S-Kokken" und der echten Meningokokken vorläufig noch als offen betrachten können.

Bezüglich der Technik der Agglutination ist zu bemerken, daß man für die makroskopische Agglutination am besten 24-stündige Ascites- oder Chapoteaut-Agarkulturen verwendet. In der Regel lassen sich die jungen Kulturen leicht in der NaCl-Serumverdünnung verreiben. Zuweilen trifft man allerdings unverreibliche, auch spontan agglutinierende Stämme. Die Kontrollen mit Normalserum und physiologischer Kochsalzlösung sind daher niemals zu unterlassen. Besonders Diplokokken der Flavusgruppe und M. catarrhalis werden oft schon durch Normalsera agglutiniert. Die Beobachtung der Agglutination erfolgt bei 37°, ev. bei 55°, und zwar 24—48 Stunden lang. Zum Schutz gegen Verdunstung sind die Reagenzgläschen bei höheren Temperaturen durch Gummikappen zu schützen. Die Agglutination erreicht gewöhnlich nicht übermäßig hohe Werte. In der Regel werden aber auch schon wesentlich unter der Titergrenze des Serums liegende Werte genügen, da Normalsera Meningokokken nur bis 1:20—50 zu beeinflussen pflegen. In Fällen, die zweifelhaft bleiben, empfiehlt es sich, mit dem betreffenden Stamm selbst an Kaninchen ein agglutinierendes Serum herzustellen und dieses gegen echte Meningokokken auszuwerten. Eventuell können die positive Agglutininbindung und die Komplementverankerung noch Anhaltspunkte für die weitere Beurteilung liefern.

2. Präzipitine.

Setzt man klar zentrifugiertes Schüttelextrakt von Meningokokkenagarkulturen zu nicht zu hohen Verdünnungen spezifischen Serums, so entstehen grobflockige Niederschläge. Diese Präzipitinreaktion ist in Ergänzung oder anstatt der Agglutination von Dopter[46] sowie Dopter & Koch[49] zur Unterscheidung der Gonokokken und anderer gramnegativer Kokken von den Meningokokken benutzt worden. Die von Dopter[46] als „Parameningokokken" bezeichneten Kokken unterscheiden sich nur durch geringere Präzipitation (Gruppenpräzipitation) von den Meningokokken. Die Präzipitinmethode wird in differentialdiagnostischer Beziehung kaum bessere Resultate geben als die Agglutination. Sie ist deshalb zur Differentialdiagnose wohl praktisch nur sehr selten angewandt worden.

Häufigere Verwendung hat die Präzipitinreaktion unter Benützung der Lumbalflüssigkeit aber andererseits gefunden bei der klinischen Diagnose der Genickstarre nach dem Vorgange von Vincent & Bellot[50]. Zu 50 und 100 Tropfen der klar zentrifugierten Lumbalflüssigkeit wird je 1 Tropfen agglutinierendes Meningokokkenserum hinzugesetzt. Der Eintritt der Reaktion wird nach 8—12 Stunden bei 50—55° beobachtet. Sie tritt bereits am ersten Krankheits-

tage auf und ist bis etwa zum 20. Krankheitstage nachweisbar. Normale oder von anderen Meningitiden stammende Lumbalflüssigkeit gibt keine positive Reaktion. Die Angaben der genannten Autoren konnten im großen und ganzen von Lagane[51], Letulle & Lagane[52], Lemoine, Gachlinger & Tilmant[53], Louis[54], Netter & Debré[55], Vincent & Combe[56] bestätigt werden. Bei Benützung älterer Punktionsflüssigkeiten kann nach Vincent Spontanpräzipitation eintreten. Für die Ausführung der Reaktion läßt sich nicht jedes Meningokokkenserum gleich gut verwenden. Am besten bewährte sich das Wassermannsche Meningokokkenserum, dagegen zeigte das Flexnersche Serum auch mit Lumbalflüssigkeit von Pneumokokkenmeningitis geringe Niederschläge (Vincent & Bellot[58]). Auch das Serum von Dopter gab weniger gute Resultate (Lelulle & Lagane[52]). Die Präzipitation des Lumbalpunktates ist nach Vincent & Bellot[58] in entsprechender Weise — mit homologem Serum — auch für die Diagnostik von Meningitiden anderer Aetiologie anwendbar.

3. Bakteriotrope und bakteriolytische Antikörper.

Bereits Jochmann[24], Kolle & Wassermann[59] sowie Ruppel[60] konnten eine gewisse Schutz- bzw. Heilwirkung ihrer Sera im Tierversuch feststellen, welche auf in dem Serum vorhandene Bakteriotropine und Bakteriolysine bezogen wurden. Die quantitative Auswertung dieser Antikörper im Tierversuch gelang dagegen Kolle & Wassermann[59] nicht wegen der großen Schwankungen unterworfenen individuellen Empfänglichkeit der Meerschweinchen und der Virulenz der Meningokokken. Auch der Nachweis von spezifischen bakteriotropen Antikörpern im Meningokokkenserum gelang Löhlein unter der Leitung von Kolle & Wassermann[25] nicht, da die starke Phagocytose der Meningokokken durch Normalserum eine spezifische Beeinflußbarkeit zweifelhaft erscheinen ließ. Dagegen konnte Jochmann[24] sowohl im Tierversuch als auch im Reagenzglas bakteriolytische und bakteriotrope Immunkörper in seinem Serum nachweisen. Dasselbe gelang Dopter[78] mit bakteriolytischen Antikörpern. Ebenso konnte Flexner[61] im Tierversuch bei Affen und Meerschweinchen eine gewisse Schutz- und Heilwirkung seines Serums und in vitro bakterizide Wirksamkeit feststellen. Da jedoch auch normales Serum bis zu einem gewissen Grade in ähnlicher Weise wirkte, hielt er die Wirkung seines Serums nicht ohne weiteres für streng spezifisch. Den Hauptwert legte Flexner bei seinen Beobachtungen auf die starke Phagocytose, mit der die von ihm beobachtete Bakterizidie verbunden war. Das Hauptgewicht bei der antiinfektiösen Wirkung des Meningokokkenserums wird ebenfalls auf seine bakteriotropen Eigenschaften gelegt von Neufeld[62], sowie von Kraus & Baecher[63]. Bakteriolysine konnten die letzteren Autoren weder im Meningokokkenserum noch im Exsudat intraperitoneal injizierter Meerschweinchen nachweisen. Im aktiven und inaktivierten Serum von Genickstarrekranken konnte Böhme[73] eine verstärkte opsonische Wirkung feststellen, die im Verlauf der mit Seruminjektionen behandelten Genickstarre noch deutlich zunahm. Im Meningokokkenheilserum konnte er Opsonine nachweisen nach Zusatz von verdünntem, an sich wirkungslosem normalen Menschenserum. Francioni & Menabuoni[74] glauben aus dem opsonischen Index des Krankenserums pro-

gnostische Schlüsse ziehen zu können. Cathoire[75] fand bei Kokkenträgern den opsonischen Index erhöht.

Näheres über die quantitative Feststellung der phagocytosebefördernden Antikörper und der antiinfektiösen Eigenschaften im Tierversuch (Heil- und Schutzwirkung) siehe Abschnitt VII.

4. Komplementbindende Substanzen.

Die Komplementbindung durch Meningokokkenantigen bei Verwendung eines spezifischen Meningokokkenserums ist bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen (Kolle & Wassermann[59], Kutscher[27], Hübener & Kutscher[65], Wassermann & Leuchs[64], Krumbein & Schatiloff[40], Kraus & Baecher[63], Markl[66], Vannod[67], Dopter[68], Baecher & Hachla[36]). Das Komplementbindungsphänomen ist beim Meningokokkenserum gewöhnlich sehr deutlich und, wie es scheint, ausgesprochen spezifisch. Nach Krumbein & Schatiloff[40], sowie Vannod[67] und besonders Dopter[68] ist die Komplementverankerung im Meningokokkenserum sogar streng spezifisch und deshalb allen anderen serologischen Differenzierungsmethoden überlegen. Durch die Komplementbindung ließen sich sog. Pseudomeningokokken und Gonokokken mangels jeglicher Gruppenbindung sicherer von Meningokokken unterscheiden als durch Agglutination und Präzipitinreaktion (Dopter[68]). Der negative Ausfall der Komplementbindung beweist nichts gegen den Meningokokkencharakter des antigenliefernden Stammes. Baecher & Hachla[36] konnten feststellen, daß manche Meningokokkenstämme in einem bestimmten Serum sehr deutliche Fixation erzeugten, während andere ebenfalls einwandfreie Kulturen hierzu gar nicht imstande waren. Es finden sich also hier analoge Verhältnisse wie bei der Agglutininabsorption der Meningokokken. Kolle & Wassermann[59] konnten ferner ein Nichtparallelgehen der Komplementbindung im Meningokokkenserum mit der Präzipitation und Krumbein & Schatiloff[40] sowie Kraus & Baecher[63] mit der Agglutination nachweisen.

Aehnlich wie die Präzipitation ist auch die Komplementbindung unter Verwendung der Lumbalflüssigkeit zur klinischen Diagnose der Genickstarre benutzt worden. So konnte Bruck[69] in der zentrifugierten keimfreien Rückenmarksflüssigkeit bei 2 Fällen von Genickstarre mittelst Komplementbindung durch Meningokokkenimmunserum gelöste Meningokokkenstoffe nachweisen. Bruynoghe[70] hält die Komplementverankerung bei Verwendung von Lumbalpunktat sogar für diagnostisch leistungsfähiger und für spezifischer wie die Präzipitinmethode von Vincent & Bellot[50]. In ähnlicher Weise verwendeten Cohen[71] und Schürmann[72] Serum bzw. Serum und Lumbalflüssigkeit von Genickstarrekranken als Antikörper und Meningokokkenextrakt als Antigen zur Ausführung der Komplementbindungsreaktion. Schürmann fand die Reaktion spezifisch und in 80 Proz. der Fälle positiv.

Näheres über die Technik der Komplementbindung siehe im Abschnitt VII.

5. Giftneutralisierende Substanzen.

Giftneutralisierende Stoffe (Antiendotoxine) im Meningokokkenserum sind zuerst von Kraus & Dörr[76] und später von Kolle & Wassermann[59], Krumbein & Diehl[77], Kraus & Baecher[63], Flex-

NER[61] und DOPTER[68] experimentell nachgewiesen. Die in dem Meningokokkenserum vorhandenen Giftstoffe werden durch diese giftneutralisierenden Substanzen in stärkerem Umfange als durch normales Serum unschädlich gemacht. Zur Herstellung antiendotoxisch wirkender Sera werden vielfach Meningokokkenextrakte empfohlen. Offenbar besitzen aber auch auf andere Weise gewonnene Meningokokkensera entgiftende Eigenschaften. So teilt DOPTER mit, daß mit lebenden Meningokokken gewonnenes Serum am stärksten giftneutralisierend gewirkt habe.

Bezüglich der Technik der Prüfung des Serums auf Antiendotoxingehalt siehe Abschnitt VII.

VII. Serumtherapie.

1. Gewinnung des Heilserums.

Heilsera zu experimentellen Zwecken wurden mit Erfolg zuerst an Kaninchen von BONHOFF[1], an Ziegen von JOCHMANN[2], v. LINGELSHEIM[3], FLEXNER[4], KRAUS & DOERR[5], und an Affen von FLEXNER[4] hergestellt. Zu therapeutischen Zwecken bei der übertragbaren Genickstarre des Menschen werden ausschließlich durch Immunisierung von Pferden erzeugte Heilsera benützt.

Die Herstellungsweise dieser Meningokokkenheilsera ist sehr verschieden, je nachdem die Gewinnung mehr antiinfektiös, d. h. bakteriolytisch oder bakteriotrop (lebende bzw. abgetötete Meningokokken in Substanz) oder mehr antiendotoxisch (Schüttelextrakte an Meningokokken) oder schließlich kombiniert wirkender Sera beabsichtigt wird.

Ueber die Art der Gewinnung des RUPPELschen[6] Serums (Höchst) ist nichts Näheres bekannt geworden. Alle andern Autoren — WASSERMANN[7, 8] (Institut für Infektionskrankheiten, Berlin), KOLLE[7] (Bern), JOCHMANN[2] (MERCK-Darmstadt), FLEXNER & JOBLING[9], KRAUS & DOERR, KRAUS & BAECHER[10] (Wien), DOPTER[11] stellten unter Benützung möglichst vieler biologisch verschiedener Stämme ein polyvalentes Heilserum her. DOPTER[11] verwendet hierbei neben typischen Meningokokken auch Stämme, die durch die Agglutination und ihr Verhalten den verschiedenen Zuckerarten gegenüber von den typischen abweichen. Durch Immunisierung mit möglichst vielen verschiedenen Stämmen wird ein Serumpräparat erstrebt, welches der durch die Immunitätsreaktionen erwiesenen großen Verschiedenartigkeit des Rezeptorenapparates der Meningokokken mit möglichst auf verschiedenartige Rezeptoren eingestellten Antikörpern begegnen kann. Nur so besteht von vornherein die berechtigte Hoffnung, das gewonnene Heilserum auf die Basis einer möglichst breiten therapeutischen Wirkungszone stellen zu können.

Die spezielle Immunisierung der Pferde wird verschieden vorgenommen. KOLLE & WASSERMANN[7] bzw. WASSERMANN & LEUCHS[8] behandeln eine Gruppe von Pferden zuerst subkutan, dann intravenös mit steigenden Mengen zuerst abgetöteter, später lebender, von Agar abgeschwemmter, biologisch möglichst differenter Kulturen, eine zweite Gruppe in der gleichen Weise mit einem bestimmten, erfahrungsgemäß hochwertige Sera liefernden Stamm, und eine dritte Gruppe zuerst subkutan, später intravenös mit Schüttelextrakten. Die mit destilliertem Wasser hergestellten, klar zentrifugierten und mit 0,5 Proz. Phenol versetzten Extrakte enthalten infolge des Zerfalls der Kokken reichliche Mengen Leibessubstanz der letzteren. Sie geben mit spezifischem Meningokokkenserum Prä-

zipitation und sollen Meerschweinchen von 150 g Gewicht in einer Dosis von 0,1—0,3 ccm in 24 Stunden durch toxische Wirkung töten. Die kombinierte Behandlungsmethode soll bewirken, daß das durch Mischung der Sera der genannten drei Gruppen von Tieren gewonnene Heilserum antiinfektiöse und antiendotoxische Antikörper nebeneinander enthält.

Jochmann[2] verwendet eine möglichst große Anzahl typischer, aus frischen Genickstarrefällen isolierter Kulturen von Ascitesagar. Sie werden zuerst abgetötet, später lebend injiziert. Die Applikation erfolgte früher subkutan und dann intravenös, zuletzt nur intravenös.

In analoger Weise wird das von Flexner & Jobling[5] hergestellte Heilserum gewonnen. Aehnlich stellt auch Dopter das Pariser Serum her, indem er nur lebende Kulturen von möglichst zahlreichen Stämmen zuerst subkutan, später intravenös verwendet. Die Injektion von Extrakten hält Dopter nicht für erforderlich, da Meningokokken keine echten Toxine bilden, und die Endotoxine im Körper der immunisierten Tiere infolge des Zerfalles und der Auflösung der Kokken auch bei Benutzung der Bakterienleibessubstanz der Meningokokken zur Wirkung gelangen. Dopter will bei Verwendung lebender Kokken sogar eine bessere giftneutralisierende Wirkung seines Heilserums erzielen können als durch Injektion von Schüttelextrakten.

Kraus[5, 10] und seine Mitarbeiter wiederum stellen das Wiener Heilserum lediglich unter Benützung von Meningokokkenextrakten her, die in steigenden Dosen subkutan und intravenös injiziert werden. Die Extrakte werden durch Abschwemmen von Agarkulturen mit $^1/_{10}$-Normalsodalösung gewonnen und mit 0,5 Proz. Phenol versetzt, 24 Stunden im Dunklen auf Eis stehen gelassen, um dann jedesmal frisch bereitet zur Immunisierung verwendet zu werden. Sie besitzen eine gewisse toxische Wirkung — 0,3—0,5 ccm töten 150 g schwere Meerschweinchen in 24 Stunden — enthalten aber im übrigen ebenso wie die Extrakte von Kolle & Wassermann auch sämtliche übrigen aufschließbaren Leibessubstanzen der Meningokokken.

Bei der Immunisierung der Pferde erzeugt sowohl die subkutane wie die intravenöse Applikation der Meningokokken bzw. ihrer ausgelangten Leibessubstanzen schnell vorübergehende Temperaturanstiege. Bei Ziegen beobachteten Kraus & Doerr[5] anaphylaktische Erscheinungen bei intravenöser Injektion nach mehrmaliger Vorbehandlung, und Dopter[12] sah sogar auch bei intravenös vorbehandelten Pferden Anaphylaxie aller Grade bis zum akut eintretenden Tode der Tiere. Die ausschließlich subkutane Verimpfung der Meningokokken ruft solche stürmischen Erscheinungen erfahrungsgemäß bei Pferden nicht hervor.

2. Die Wirkungsweise des Heilserums.

Mangels eigentlicher Toxinbildung der Meningokokken können auch die Schüttelextrakte im Grunde genommen ebenso wie die injizierten Kulturen nur durch die Einverleibung der gelösten Leibessubstanz Antikörperbildung im immunisierten Organismus hervorrufen. Daher darf man annehmen, daß die Herstellungsweise des Serums im großen und ganzen auf seine Wirkungsweise in diesem Falle keinen ausschlaggebenden Einfluß ausüben wird. Experimentelle Untersuchungen haben, wie oben bereits ausgeführt (Abschnitt VI), denn auch das Vorhandensein antiinfektiöser (bakteriolytischer und bakteriotroper) und antiendotoxischer Antikörper als eventuell in Betracht kommender Heilfaktoren in den Heilseris verschiedener Herstellungsart ergeben.

Heute wohl allgemein anerkannt ist die ganz oder fast ganz mangelnde therapeutische Wirksamkeit des Meningokokkenserums bei der menschlichen Genickstarre nach subkutaner oder intravenöser Anwendung und die diesen Applikationsweisen sehr auffällige Ueberlegenheit der intraspinalen Anwendungsweise. Diese auf viele

klinischen Beobachtungen gestützte Erfahrung läßt mit einiger Sicherheit erkennen, daß der örtlichen Einwirkung des Meningokokkenserums auf die Krankheitserreger selbst und ihre am Ort der Ansiedelung im infizierten Organismus unmittelbar entstehenden giftigen Zerfallsprodukte neben der Allgemeinwirkung keine geringe Bedeutung beizumessen ist.

Die spezielle Wirkungsweise des Meningokokkenserums im mit Meningokokken infizierten Organismus ist auch heute noch durchaus umstritten. Allgemein anerkannt dürfte jetzt wenigstens von allen Autoren in erster Linie bezüglich der antiinfektiösen Komponente der Serumwirkung die bedeutende Wichtigkeit der bakteriotropen Substanzen des Serums sein, auf welche als Heilfaktor Neufeld[13] besonderes, fast ausschließliches Gewicht legt. Kolle & Wassermann[7] betonen dagegen, ohne etwa der bakteriotropen und antitoxischen Wirkung ihre Bedeutung abzusprechen, die an erster Stelle stehende Wichtigkeit des bakteriolytischen Effektes des Serums, und Hohn[14] erblickt in dem letzteren sogar das alleinige Moment der Serumwirkung. Ganz im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren sehen Kraus[5, 10] und seine Mitarbeiter das hauptsächlich wirksame Prinzip in dem Gehalt des Heilserums an giftneutralisierenden Substanzen.

Bezüglich der direkten Wirkung des Meningokokkenheilserums auf die im Lumbalsekret befindlichen Meningokokken konnte Hohn[14] durch Beobachtungen an 37 Kranken feststellen, daß bei geeigneter Behandlung mit Serum mittels intraduraler Injektion die Zahl der Kokken im gefärbten Präparat von Injektion zu Injektion abnahm. Die zunächst degenerierten Kokken waren nach der 3. Injektion mikroskopisch nicht mehr nachweisbar. Kulturell ließen sich nach der ersten Serumeinspritzung nur noch vereinzelte, nach der zweiten regelmäßig gar keine Meningokokken mehr aus dem Lumbalpunktat isolieren. Im cytologischen Bilde schwinden zunächst die Zellen bindegewebiger Abkunft (Adventitiazellen), dann nimmt die Zahl der Leukocyten ab. Zugleich treten Lymphocyten auf, die zuletzt allein das cytologische Bild beherrschen. Auch der Eiweißgehalt der Exsudate nahm mit der Anzahl der Injektionen ständig ab. Zu entsprechenden Ergebnissen kam bei analogen Untersuchungen Churchill[15], der ein allmähliches Verschwinden der Trübung des Lumbalsekretes, fortschreitende Phagocytose, Abnahme der Wachstumsfähigkeit der Kokken und eine absolute Zunahme der Lymphocyten beobachten konnte. Aehnlich lauten die Mitteilungen von Sladen[37] über eine starke Phagocytose nach intraduraler Injektion von Meningokokkenserum. Auch die von Jochmann[2] im Tierexperiment beobachtete Steigerung der Wirkung des Serums durch Nukleinsäureinjektion ist wahrscheinlich auf eine Erhöhung der Phagocytosewirkung zu beziehen.

Dafür, daß auch der Allgemeinwirkung des Heilserums therapeutisch eine gewisse Bedeutung zukommt, spricht andererseits deutlich die allgemein anerkannte klinische Beobachtung der oft auffallend schnellen Besserung der schweren, wohl hauptsächlich toxischen Symptome nach der subduralen Seruminjektion. Experimentell konnten übrigens Netter & Debré[16] den Zusammenhang der subduralen Seruminjektion mit der Allgemeinwirkung durch den Nachweis von Pferdeeiweiß im Blut der so behandelten Genickstarre-

kranken erweisen. Kraus und seine Mitarbeiter sind geneigt, als Ursache für diese oft eklatante Allgemeinwirkung die Unschädlichmachung der noch am Orte der Ansiedelung der Kokken im Lumbalsekret haftenden Giftstoffe neben derjenigen der bereits in die Blutbahn gelangten toxischen Substanzen anzusehen. Auch die wiederholt anerkannte präventive Wirkung des Meningokokkenserums bei der experimentellen Meningokokkeninfektion (Jochmann[2], Kolle & Wassermann[7], Kraus & Doerr[5]) läßt zunächst an eine indirekte Wirkung des Serums denken, kann andererseits aber vielleicht auch durch eine Erhöhung der Phagocytosewirkung erklärt werden.

3. Die Wertbestimmung des Genickstarreserums.

Ebenso wie die Wirkungsweise des Genickstarreserums noch vielfach umstritten ist, so gehen die Ansichten der Autoren über die geeignetste Methode seiner Wertbestimmung noch durchaus auseinander.

Die direkte Prüfung der antiinfektiösen Wirkung des Serums im Tierversuch, wie sie von Jochmann[2] und Ruppel[6] zunächst geübt und empfohlen wurde, hat sich nach dem übereinstimmenden Urteil fast aller Autoren (Kolle & Wassermann[7], Kraus & Doerr[5], Neufeld[13], Flexner[4]) mangels einer hinreichend konstanten Virulenz der Meningokokken und eines genügend empfänglichen Versuchstieres als eine für die Wertbestimmung nicht brauchbare Methode erwiesen.

Ebenso hat das früher von Kraus & Baecher[10] empfohlene Verfahren der Prüfung der Bakterizidie im Meerschweinchenperitoneum als Indikator für die Wirksamkeit einer gleichzeitig mit den Kokken den Tieren intraperitoneal einverleibten abgestuften Menge Heilserums mittels Plattenaussaat des Exsudates wegen der individuell verschiedenen Eignung der Meerschweinchen keine brauchbaren Resultate geliefert.

Kraus & Doerr[5] haben dann die giftneutralisierende Wirkung des Meningokokkenserums zu seiner Wertbestimmung herangezogen.

Zunächst wird für junge Meerschweinchen von höchstens 150 g Gewicht die tödliche Dosis des Toxins (Schüttelextrakt) festgestellt. Nicht alle Meningokokkenstämme geben brauchbare Extrakte. Die kleinste tödliche Dosis soll höchstens 0,3—0,5 ccm betragen. Die doppelte Menge der tödlichen Extraktdosis wird nun mit fallenden Mengen des zu prüfenden Serums gemischt, $^1/_2$ Stunde stehen gelassen und dann den Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Bei diesem Verfahren sollen höchstens 0,5 ccm eines wirksamen Serums die doppelte tödliche Dosis des Toxins neutralisieren. Kontrolltieren injiziertes Normalserum bleibt wirkungslos.

Kraus & Doerr haben bei Innehaltung dieser Versuchsanordnung einigermaßen gleichmäßige Ergebnisse erzielt. Bei der präventiven Anwendung des Serums waren die Resultate noch befriedigender, die Werte des Serums hierbei etwas geringer. Sehr wichtig ist die Benutzung einer wirklich tödlich wirkenden Extraktmenge. Durch die Untersuchungen von Kraus & Baecher[10], Wassermann & Leuchs[8] sowie Dopter[11] konnten diese Ergebnisse im allgemeinen bestätigt werden. Allerdings darf auch hierbei nicht übersehen werden, daß der Wert der Methode durch häufiger auftretende Resistenzunterschiede der Meerschweinchen zuweilen bis zu einem gewissen Grade eingeschränkt werden kann. Dagegen sprechen sich Krumbein &

Diehl[17] gegen die Brauchbarkeit des Verfahrens aus. Sie erhielten weder mit den toxischen Extrakten allein, noch mit Extraktserumgemischen bei der Prüfung der Schutz- und Heilwirkung ihres Serums genügend gleichmäßige Resultate. Da die toxischen Substanzen der Meningokokkenextrakte sehr labil sind, benutzten sie statt deren Bakteriensedimente. Hierbei waren die Ergebnisse wenigstens hinsichtlich der toxischen Wirkung konstantere. Sie verwendeten allerdings nur die 4—8-fache tödliche Extraktmenge und arbeiteten mit größeren Meerschweinchen. Ihre Versuche sind daher mit denen von Kraus & Doerr nicht ohne weiteres in eine Parallele zu stellen.

Unter vollständiger Ausschaltung des Tierexperimentes versuchten Kolle & Wassermann[7] und auf einem anderen Wege später Neufeld[13, 18] zu einem brauchbaren Wertbestimmungsverfahren zu gelangen.

Das Verfahren von Kolle & Wassermann[7] baut sich auf der Bestimmung der gegenüber einem Meningokokkenantigen komplementbindenden Stoffe des Serums auf, indem zunächst diese Stoffe von den genannten Autoren mit bakteriolytischen Ambozeptoren identifiziert wurden.

Zu dem Verfahren gehören 1) Meningokokkenantigen (Schüttelextrakt), 2) Meningokokkenserum, 3) frisches Meerschweinchenserum (Komplement), 4) inaktiviertes hämolytisches Kaninchenserum von bekanntem Titer, auf Hammelblutkörperchen eingestellt, 5) gewaschene frische Hammelblutkörperchen, 1:20 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. 3 + 4 + 5 = hämolytisches System, und zwar 1 ccm des bis zur halben Titerhöhe mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnten hämolytischen Serums + 1 ccm der Blutkörperchenaufschwemmung. Beides zusammen muß nach Zufügung von 1 ccm Meerschweinchenkomplement (1:10) komplette Hämolyse geben. Ohne Komplement darf keine Hämolyse eintreten. In einem Vorversuch wird zunächst die größte noch keine Hemmung der Hämolyse hervorrufende Menge Antigen bestimmt; sie beträgt z. B. 0,2 ccm. Demnach würde 0,2 ccm Antigen + hämolytischem System + 0,1 ccm Komplement komplette Hämolyse geben, d. h. 0,2 ccm Antigen hemmt allein die Hämolyse noch nicht. Wassermann & Leuchs benützten ein Standardextrakt als Antigen, das sich beim Aufbewahren im Dunklen auf ziemlich konstante Werte (0,1 ccm) einstellen soll. Zur Ausführung der Wertbestimmung wird nun die Hälfte der noch nicht hemmenden Antigenmenge, in diesem Falle also 0,1 ccm, mit fallenden Mengen des durch $^1/_2$-stündige Erwärmung auf 56° C inaktivierten Meningokokkenserums — 0,1; 0,05; 0,02; 0,01; 0,001 ccm und 0,1 frischem Meerschweinchenkomplement — in sterilen Reagenzgläsern gut vermischt, das Ganze mit physiologischer NaCl-Lösung auf 3 ccm aufgefüllt und darauf 1 Stunde bei 37° im Brutschrank gehalten. Hierauf wird hämolytisches System — 1 ccm der halben Titerdosis des hämolytischen Serums + 1 ccm Hammelblutkörperchen — hinzugefügt; wiederum gut gemischt, 2 Stunden bei 37° und dann bis 24 Stunden im Eisschrank gehalten. Das Meningokokkenserum wird der Menge der in ihm enthaltenen auf den Rezeptorenapparat des Meningokokkenantigens passenden komplementfixierenden Substanz entsprechend bis zu einer gewissen Verdünnung noch Antigen binden und damit das Komplement bereits während des ersten Aufenthaltes im Brutschrank verankern. Die Folge davon ist, daß entsprechend der Höhe des Komplementbindungstiters eine Hämolyse der Hammelblutkörperchen mangels freien Komplements verhindert, gehemmt werden muß. Ist dagegen infolge der graduellen Verdünnung des Meningokokkenserums eine Komplementverankerung nicht in ausreichendem Maße mehr möglich, so geht das frei gebliebene Komplement an das später zugesetzte hämolytische System heran und ruft hier Hämolyse hervor. Man kann also aus der Höhe der Hemmung der Hämolyse die Menge der in dem Meningokokkenserum vorhandenen komplementbindenden Substanz titrimetrisch bestimmen. Als Kontrollen sind unbedingt erforderlich: 1) Kontrolle des hämolytischen Systems, muß komplett lösen. 2) Kontrolle des Antigens: doppelte Menge der verwendeten Antigenmenge + hämolytisches System, muß

komplett lösen. 3) Kontrolle des Meningokokkenserums; doppelte Menge der größten verwandten Dosis + hämolytisches System, muß komplett lösen. 4) Kontrolle des Antigens allein auf eigene hämolytische Wirkung mit oder ohne Komplement. 5) Kontrolle der Hemmung von Normalserum der zur Meningokokkenserumgewinnung benützten Tierart in fallender Reihe wie spezifisches Serum.

Diese Methode der Komplementverankerung hat als Wertbestimmungsverfahren des Genickstarreserums nicht überall Anerkennung gefunden (Kraus & Baecher[10], Neufeld[13], [22], Neufeld[18], Baecher[24], Uhlenhuth[23], Jobling[28]). Es stellte sich im Laufe der weiteren Untersuchungen heraus, was heute auch von Kolle[19] und seinen Mitarbeitern (Krumbein & Schatiloff[20]) nicht mehr aufrecht erhalten wird, daß die komplementbindenden Substanzen keineswegs mit bakteriziden Antikörpern identisch sind. Nach den Untersuchungen von Krumbein & Schatiloff[20], Neufeld[13], Baecher & Hachla[21] geht ferner das Komplementbindungsvermögen der Meningokokkensera auch weder mit ihrer agglutinierenden, noch mit ihrer bakteriotropen Wirkung parallel. Eine unmittelbare Beziehung der Wertigkeit der Heilwirkung der Sera zur Höhe der Komplementfixation kann man jedenfalls ebensowenig annehmen, wie etwa eine solche der ersteren zum Agglutinationstiter eines Serums. Baecher & Hachla[21] konnten schließlich bei Untersuchung mehrerer Sera mit der Komplementfixationsmethode feststellen, daß bei Benutzung von polyvalenten Seris und Verwendung von verschiedenen Antigenen der Komplementbindungswert desselben Serums durchaus inkonstant sein kann. Wenn trotz dieser mannigfachen Einwände Kolle & Wassermann und ihre Mitarbeiter (Krumbein & Diehl[17], [25], Krumbein & Schatiloff[20]) praktisch der Methode auch heute noch vor den anderen Wertbestimmungsverfahren den Vorzug geben, so stützen sie sich wohl hauptsächlich darauf, daß einerseits das Verfahren für Meningokokken äußerst spezifisch ist, daß ferner der Komplementbindungstiter mit dem Immunisierungsgrad der Tiere fortschreitet (Onaka[27]), und daß speziell die antitoxische und auch die später zu besprechende bakteriotrope Prüfungsmethode auch nicht stets konstante Resultate geben. In seinen letzten Aeußerungen erkennen übrigens Wassermann[26], sowie sein Mitarbeiter Onaka[27] bereits das Verfahren der bakteriotropen Wertbestimmung nach Neufeld neben der Komplementbindung als verwertbar an. Auch Wassermann & Leuchs[8] benützten neben der Komplementbindung schon früher die Prüfung der giftneutralisierenden Substanzen zur Wertbestimmung.

Ein Verfahren, den bakteriotropen Titer als Wertbestimmungsmethode zu verwenden, hat, wie schon erwähnt, Neufeld[13], [18] ausgearbeitet. Ebenfalls unter Ausschaltung des Tierkörpers besteht die Methode im Prinzip darin, diejenige kleinste Menge des Serums zu bestimmen, welche in vitro noch eine deutliche spezifische Verstärkung der Phagocytose von Meningokokken hervorzurufen imstande ist.

Zur Ausführung der Wertbestimmung sind erforderlich:

1) Eine dichte Aufschwemmung von Meerschweinchenleukocyten, aus dem Peritoneum der Tiere in bekannter Weise gewinnbar, dreimal gut mit physiologischer NaCl-Lösung gewaschen,

2) eine dichte Meningokokkenaufschwemmung junger, noch nicht 24-stündiger Agarkulturen in Bouillon,

3) Verdünnungen des zu prüfenden inaktivierten Serums in physiologischer NaCl-Lösung 1:10 bis 1:10000, desgleichen eines Standard- bzw. Normalserums.

Von 1—3 werden gleiche Mengen (2 Tropfen) in einem Reagenzgläschen vorsichtig vermischt und $1^1/_2$ Stunden bei 37^0 gehalten. Hierauf werden aus dem sorgfältig abpipettierten und abgesaugten Sediment mit der Platinöse geringe Mengen auf einem glatten Objektträger vorsichtig ausgestrichen, sodann in Mansonschem Methylenblau gefärbt. Der Grad der Phagocytose wird in der bekannten Weise mikroskopisch festgestellt. Neufeld[13, 18] fordert für ein brauchbares Serum einen Titer von mindestens 1:1000, d. h. in dieser Serumverdünnung noch deutliche spezifische Verstärkung der Phagocytose. Bei allen Phagocytoseversuchen ist nach Neufeld[18] die Verwendung eines bestimmten Standardserums erforderlich. Da sich Tropine in karbolisierten Seris gut halten, ist die Erfüllung dieser Forderung wohl möglich. Der zu verwendende Meningokokkenstamm darf in $1^1/_2$—2 Stunden keine Spontanphagocytose zeigen, er muß durch das spezifische Serum gut beeinflußt werden, und schließlich dürfen wohl die gefressenen wie die frei bleibenden Kokken keine stärkere Degeneration erleiden, da sonst die Beurteilung schwierig wird. Neigung zur Degeneration kann von Züchtung auf ungeeignetem Agar herrühren (Neufeld[18]).

Das wissenschaftlich auf sicherer Grundlage stehende Verfahren bietet bei der Durchführung in der Praxis leider manche nicht unerhebliche Schwierigkeiten, die in gewissen Eigenschaften der Meningokokken begründet sind. Wegen der oft schlechten Färbbarkeit einzelner Meningokokken und der hierdurch bedingten Unsicherheit in der Beurteilung der Resultate bei genauer Auszählung der Kokken nach der eigentlichen Wrightschen Methode ist es empfehlenswert, auf letztere zu verzichten und sich mit der Feststellung der Prozentzahl der Phagocyten zu begnügen (Baecher[24]). Aus dem Vergleich der entsprechenden Zahlen für das Kontrollserum — Normal- bzw. Standardserum — läßt sich dann leicht der bakteriotrope Titer des Serums feststellen. Eine größere Schwierigkeit bei der Durchführung des Verfahrens besteht in der bei sehr zahlreichen Meningokokkenstämmen sogleich bestehenden bzw. bei künstlicher Fortzüchtung sehr bald eintretenden Neigung zur Spontanphagocytose durch normales Serum. Nach Onaka[27] gibt die bakteriotrope Auswertung desselben Serums in vitro mit verschiedenen echten Meningokokkenstämmen quantitativ schwankende Resultate. Einige Stämme werden so gut wie gar nicht phagocytiert. Wir sehen also hier bei der Phagocytose gleichfalls dasselbe schwankende Verhalten und die gleiche Unsicherheit wie bei allen anderen Immunitätsreaktionen der Meningokokken. Aus den angeführten Gründen sprechen Baecher & Hachla[21], Wassermann[26], Onaka[27] dem Verfahren nur den Wert einer Hilfsmethode zu, die bei der Wertbestimmung des Meningokokkenserums zwar neben dem Toxinverfahren bzw. der Komplementbindung herangezogen werden, nicht jedoch diese ersetzen kann. Neufeld[13], Uhlenhuth[23] sowie Jobling[28] geben ihm jedoch vor den anderen Verfahren den unbedingten Vorzug.

Die Ansichten über den Wert der einzelnen oben besprochenen Prüfungsverfahren des Meningokokkenserums gehen, wie ersichtlich, noch außerordentlich weit auseinander. Bei dem jetzigen Stande der Dinge erscheint die Frage, welches von ihnen den unbedingten Vorzug verdient, wissenschaftlich noch nicht völlig spruchreif. Aus diesem Grunde ist wohl von einer staatlichen Prüfung des Meningokokkenheilserums nach einem vorgeschriebenen Verfahren trotz seiner sich stetig vergrößernden therapeutischen Bedeutung bisher noch abgesehen worden.

4. Anwendungsweise und therapeutische Erfolge des Genickstarreserums.

Aus der übergroßen Zahl der auf diesem Gebiete bereits vorhandenen Arbeiten und Angaben geht übereinstimmend bezüglich der Anwendungsweise und Heilerfolge des Meningokokkenserums bei der übertragbaren Genickstarre folgendes hervor:

Die Sterblichkeit, welche sich bei ohne Serum behandelter Genickstarre im allgemeinen auf etwa 60—80 Proz. beziffert, bei Säuglingen sogar bis zu 100 Proz. angegeben wird, erfährt durch die Serumbehandlung eine auffallende Verminderung.

Wassermann[29] berechnet die Sterblichkeit von 102 mit dem Serum des Instituts für Infektionskrankheiten behandelten Fällen zwar noch auf 47,3 Proz. Da es sich bei diesen Zahlenangaben jedoch noch vielfach um Daten aus den allerersten Anfängen der Serumtherapie ohne besondere Erfahrungen bezüglich der besten Anwendungsweise handelt, so erscheint hier die Sterblichkeitsziffer höher, als sie sich später in Wirklichkeit bei sachgemäßer Anwendung des Wassermannschen Heilserums gezeigt hat. Aus den Angaben von Beckmann[30], Fischer[31], Hohn[14], Krohne[32], Levy[33, 34], Többen[35] läßt sich die Mortalität bei Anwendung des Wassermannschen Serums auf ca. 34 Proz., nach Abzug der nicht rechtzeitig Behandelten sogar nur auf etwa 6 Proz. berechnen. Flexner & Jobling[36] berichten bei 393 mit dem Flexnerschen Serum in Amerika und England Behandelten über eine Sterblichkeit von 25 Proz. Ueber günstige Erfolge mit dem Jochmannschen Serum berichten Arnold[38] und Schöne[39]. Bei einer allerdings wenig umfangreichen Anzahl von Kranken konnte Schöne die Mortalität durch Serumbehandlung von 53 Proz. auf 27 Proz. herabsetzen.

Für das Wiener von Kraus hergestellte Serum läßt sich die Mortalität der behandelten Fälle aus den Angaben von Jehle[40], Weiss-Eder[41] und Schepelmann[42] auf etwa 32 Proz. berechnen. In diese Zahl sind die von vornherein aussichtslosen Fälle miteingerechnet, sie erscheint also eher zu hoch gegriffen als zu niedrig. An einem größeren Material berechnet ferner Dopter[43] die Mortalität der mit seinem Serum behandelten Fälle auf 15,86 Proz., nach Abzug der moribund Eingelieferten sogar nur auf 10,86 Proz., während vor der Serumtherapie die Mortalität 60—70 Proz. betragen hatte. Ueber insgesamt 330 Fälle, die mit deutschen und englischen Serumpräparaten mit günstigem Erfolg (Mortalität 22 Proz.) behandelt wurden, machen schließlich Currie & Mac Gregor[44] Mitteilung. Netter[45] sah infolge zweckentsprechender Serumbehandlung die Sterblichkeit auf 14,9 Proz. herabgehen. Aus allen diesen Beobachtungen geht übereinstimmend hervor, daß die Sterblichkeit bei Genickstarre durch die Serumtherapie in durchaus günstiger Weise beeinflußt wird. Neufeld[18] setzt bezüglich des allgemeinen Erfolges das Meningokokkenserum an die zweite Stelle aller Serumpräparate, unmittelbar hinter dem Diphtherieserum.

Ueber den Einfluß der Serumbehandlung auf den Verlauf und die Folgezustände der Krankheit läßt sich kurz etwa folgendes sagen.

24—48 Stunden nach der intralumbalen Injektion einer genügend wirksamen Heilserumdosis setzt in der Regel eine deutliche Besserung

des Allgemeinbefindens ein. Die schweren Symptome psychischer und nervöser Alteration — Bewußtlosigkeit, Delirien, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit — und die erhöhte Reflexerregbarkeit (Nackenstarre, Kernigsches Symptom etc.) lassen nach; oft tritt ein kritischer, vielfach auch lytischer Temperaturabfall ein. Häufig setzen nach vorübergehender Besserung die schweren Symptome von neuem ein, um nach der wiederholten Seruminjektion wieder, oft dauernd, zu verschwinden. Ueber den Einfluß der Seruminjektionen auf das cytologische Bild der Lumbalflüssigkeit ist bereits oben das Erforderliche gesagt worden.

Die Dauer der Erkrankung und der Rekonvaleszenz erscheint infolge der Serumanwendung nach den Angaben der meisten Autoren gegenüber nicht mit Serum behandelten Fällen verkürzt. Die schweren, häufig bleibenden Folgezustände (Lähmungen, Hydrocephalus, Taubheit, Blindheit, Verblödung) sollen nach Dopter[12], Netter[47] und Flexner & Jobling[9] infolge der Serumbehandlung weniger häufig auftreten als früher, eine Beobachtung, die allerdings Weiss-Eder[41] nicht bestätigen konnte.

Die Anwendungsweise des Serums ist heute allgemein die zuerst von Jochmann angeregte intraspinale (subdurale), nachdem man gesehen hatte, daß die Erfolge der subkutanen Einverleibung wesentlich schlechter waren als diejenigen nach dem erstgenannten Applikationsmodus. Die subkutane Behandlung läßt den überhaupt ohne Serum behandelten Fällen gegenüber bezüglich der Mortalitätsziffer kaum nennenswerte Unterschiede erkennen. Auch die intravenöse Injektion hat sich wenig bewährt.

Im allgemeinen nimmt man die Seruminjektion unmittelbar im Anschluß an eine Lumbalpunktion vor. Hierbei wird vor der Einverleibung des Serums in den Lumbalkanal eine entsprechende Menge Liquor cerebrospinalis aus diesem abgelassen. Uebereinstimmend werden große Serumdosen für durchaus erforderlich erachtet. Erwachsenen werden durchschnittlich 20—40, Kindern 10—20 ccm injiziert. Die Injektionen müssen wiederholt werden, so lange die schweren Symptome nicht nachgelassen haben bzw. sobald wieder eine neue Verschlimmerung eintritt. Netter[47] hält sogar eine systematische Durchführung in der Weise für am zweckentsprechendsten, daß in jedem Falle 3—4 Tage hintereinander große Serumdosen einverleibt werden.

Infolge der wiederholten Seruminjektionen sind anaphylaktische Erscheinungen bei den Behandelten häufiger beobachtet worden (Levy[33], [34], Netter[47], Salebert[48]). Chevrel & Bourdinière[49] sowie Hutinel[46] berichten sogar über je 2 tödlich verlaufene Fälle von Serumanaphylaxie, in denen in sehr großen Zwischenräumen Serum injiziert worden war. Trotzdem halten Netter & Debré[16] die Anaphylaxiegefahr mit Recht im allgemeinen für gering, da sich in der Regel die Serumbehandlung in kurzer Frist mit schnell einander folgenden Injektionen abspielt, ehe die Anaphylaxie sich entwickeln kann.

Sehr wichtig ist nach dem übereinstimmenden Urteil der Autoren, daß das Serum so frühzeitig wie möglich injiziert wird. Netter[47] beobachtete bei Beginn der Serumbehandlung vor dem 3. Krankheitstage 7,14 Proz., nach der ersten Woche 23,5 Proz. Mortalität, desgleichen Dopter[43] 8,20 Proz. bzw. 24,1 Proz. und

Flexner[36] 14,9 Proz. bzw. 36,4 Proz. Mortalität. Aehnliche Zahlenangaben finden sich bei Wassermann[29], Levy[33, 34] u. a.

Nach dem Gesagten wird man also, um noch einmal kurz zusammenzufassen, um so größere Aussichten haben, die übertragbare Genickstarre serotherapeutisch günstig zu beeinflussen, je früher man mit der Serumbehandlung beginnt, und zwar bei intralumbaler Applikation großer Serumdosen, die eventuell öfters wiederholt werden muß. Auf diese Weise ist es heute bereits gelungen, dieser sonst so trostlosen Krankheit, ebenso wie der Diphtherie, manches von ihren Schrecken zu nehmen.

Literatur.

I. Geschichtliches. Aetiologie.

1. Hirsch, Handb. d. hist.-geogr. Pathol., Bd. 3, 2. Aufl.
2. Jäger, Cerebrospinalmeningitis als Heeresseuche, Bibl. v. Coler-v. Schjerning, Bd. 9, **1901**.
3. Rist, Bull. de l'Inst. Pasteur, **1903**, Nr. 10/11.
4. Jochmann, Med. Klinik, **1905**, Nr. 26.
5. Weichselbaum, Fortschr. d. Med., **1897**.
6. Küster, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 20.
7. Netter, Pract. of med., Vol. 16, New York.
8. Weichselbaum, dieses Handbuch, 1. Aufl., **1903**.
9. Henke, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen, Bd. 2, **1896**.
10. Lenhartz, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 84, **1905**.
11. Goldschmidt, Centralbl. f. Bakt., **1887**.
12. Edler, San.-Bericht d. Preuß. Armee, **1884/88**.
13. Marchiafava & Celli, Gazz. degli Osped., **1884**, Nr. 8 und Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, **1907**.
14. Weichselbaum, Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, **1907**.
15. Jäger, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, **1895**.
16. — Centralbl. f. Bakt. (Orig.), Bd. 33, **1903**, S. 23.
17. — ebd., S. 681.
18. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, **1903**.
19. v. Lingelsheim, Klin. Jahrb., Bd. 15, **1906**.
20. Jäger, Veröffentl. a. d. Gebiete d. Mil.-Sanitätswesens, **1905**, H. 31.
21. — Med. Klin., **1905**, Nr. 39 u. 40.
22. Heubner, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 43, **1896**.
23. Pfaundler, Beitr. z. klin. Med. u. Chir., Wien **1899**.
24. Sorgente, Policlinico, Sez. med., Vol. 44, **1902**; Ref. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 38.
25. — Centralbl. f. Bakt. (Orig.), Bd. 39, **1905**.
26. Lepierre, Separ. d. mov. med. Coimbra, **1902**; Ref. Centralbl. f. Bakt., **1904**.
27. de Padua & Lepierre, Compt. r. soc. biol., T. 54, 835.
28. Birnbaum, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 20.
29. Buchanan, Journ. of Hyg., Vol. 2, 214.
30. Michaelis, Char.-Annalen, Bd. 27, **1903**.
31. Fridberg, Sitzungsber. d. Berl. Med. Ges. 7. VI. 05; Ref. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 26.
32. Nuthal & Hunter, Brit. med. journ., **1901**, Vol. 2, 784.
33. Lazarus-Barlow, ebd., **1901**, 21. Sept.
34. Claude & Bloch, Compt. r. soc. biol., **1903**, Nr. 2.
35. Vanzetti, Giorn. d. R. Acad. d. Med., Torino **1901**; Ref. Baumgartens Jahresber., **1902**, S. 90.
36. Sörensen, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 58, **1903**.
37. Weyl, ebd., Bd. 61, **1905**.
38. Kob, Char.-Annalen, Bd. 29, **1905**.
39. Lafforgue, Compt. r. soc. biol., **1905**, Nr. 26.
40. Castellani, Lancet, **1905**, Vol. 2, 353.
41. M'Donald, Journ. of path. and bact., Vol. 12, 442, **1908**.
42. Vansteenberghe & Grysez, Ann. Past., **1906**, Nr. 1.
43. Grawitz, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 23 u. 24.

44. Schiff, Sitzungsber. d. Ges. f. inn. Med., Wien, Juni 1902.
45. Pachioni, Riv. di Clin. Pediatr., Vol. 1, Nr. 7.
46. Hoffmann, Deutsche militärärztl. Zeitschr., Bd. 31, 1902.
47. Meinhold, ebd., Bd. 33, 1903.
48. Marchal, Inaug.-Diss., Straßburg 1901.
49. Foster, Amer. journ. of med. scienc., 1905, Nr. 6.
50. Chapin, Med. News, Vol. 85, 1063, 1904.
51. Wilson, Journ. of the Amer. med. Assoc., 1905, Nr. 17.
52. Ferrer, Med. rec., Vol. 67, 569, 1904.
53. Mc. Gahey, Brit. med. journ., 1905, Vol. 1, 1173, und Journ. of trop. med., 1905, Nr. 14.
54. Berg, Med. rec., Vol. 64, 404, 1904.
55. Fisher, ebd., p. 245.
56. Close, Lancet, 1905, Vol. 2, 1253.
57. Horcicka & Poledne, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 40.
58. Councilman, Mallory & Wright, Epidemic cerebr. sp. meningitis and its relation to other form of meningitis, Boston 1898.
59. Canuet, Méningite cérébrosp. épidémique, Paris 1900.
60. Faber, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 1900.
61. Albrecht & Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1901.
62. Bonhoff, Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 89.
63. Bettencourt & França, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, 1904.
64. Weichselbaum, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 38.
65. Weichselbaum & Ghon, ebd., 1905, Nr. 25.
66. v. Drigalski, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 16.
67. Jacobitz, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 45.
68. Schottmüller, ebd., 1905, Nr. 35.
69. Manteufel, ebd., 1905, Nr. 43.
70. Martini & Rohde, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 32 u. 36.
71. Salomon, ebd., 1902 u. 1905, Nr. 36.
72. Lewkowitz, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 55, 1902.
73. Mariotti-Bianchi, Il Policlinico, Sept. 1901.
74. Libman, Proc. of the New York path. soc. N. T., Vol. 2, p. 134.
75. Cochez & Lemaire, Arch. génér. de méd. (Paris), Vol. 7; Ref. Baumgartens Jahresber., 1902, S. 91.
76. Leschziner, Arch. f. Kinderheilk., 1905.
77. Koplik, Med. News, Vol. 84, 1065, 1904.
78. Flügge, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
79. Kolle & Wassermann, ebd.
80. Ostermann, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 11.
81. Kirchner, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
82. Dieudonné, Wöscher & Würdinger, Münch. med. Wochenschr., 1906, S. 1715.
83. Löwenstein, Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path., Bd. 47, 1910.
84. Eschbaum, Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 1728.
85. Kutscher, Centralbl. f. Bakt. (Orig.), Bd. 45, 1908.
86. Herford, Klin. Jahrb., Bd. 19, 1908.
87. Bruns & Hohn, ebd., Bd. 18.
88. Rautenberg, Veröffentl. a. d. Geb. d. Mil.-San.-Wesens, 1905, H. 31.
89. Kermorgant, Bull. Acad. méd., 1908, April.
90. Jaffé, Klin. Jahrb., Bd. 20, 1909.
91. De Haan, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., Bd. 13.

II. Morphologie, Färbbarkeit, kulturelles Verhalten, bakteriologische Diagnose, Widerstandsfähigkeit, Tierpathogenität, Giftbildung.

1. Jäger, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 1895.
2. — Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, 1903.
3. — Ebenda, S. 681.
4. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 1903.
5. Heubner, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 43, 1896.
6. Sorgente, Policlinico, Sez. med., 1902, Nr. 44; Ref. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 38.
7. — Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 39, 1905.
8. de Padua & Lepierre, Compt. rend. soc. biol., T. 54, 835.

9. Bettencourt & França, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, 1904.
10. Kolle & Wassermann, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
11. v. Lingelsheim, Ebenda.
12. Flügge, Ebenda.
13. Weichselbaum, Dieses Handbuch, Bd. 3, 1. Aufl., 1903.
14. Albrecht & Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1901.
15. Bonhoef, Münch. med. Wochenschr., 1901, S. 89.
16. Rist, Bull. de l'inst. Pasteur, 1903, Nr. 10 u. 11.
17. Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 34.
18. Lord, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, 1904.
19. Lewkowicz, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 55, 1902.
20. Mariotti-Bianchi, Il Policlinico, 1901, Sept.
21. Cochez & Lemaire, Arch. génér. de méd. (Paris), T. 7; Ref. Baumgartens Jahresbericht, 1902, S. 90.
22. Jacobitz, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 45 und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56, 1907.
23. Jochmann, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 11.
24. Martini & Rohde, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 32 u. 36.
25. v. Drigalski, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 25.
26. Leschziner, Arch. f. Kinderheilk., 1905.
27. Collins, Lancet, 1905, T. 2, 76.
28. Küster, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 20.
29. Kutscher, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 27.
30. Dieudonné, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, 1906.
31. Fromme, Hyg. Rundsch., 1907, Nr. 15.
32. Konrich, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 1282.
33. v. Lingelsheim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 1908.
34. Manteufel, Münch. med. Wochenschr., 1905, S. 2068.
35. Shennan & Ritschie, Journ. of path. and bact., Vol. 12, 458.
36. Rautenberg, Veröffentl. a. d. Geb. *d.* Mil.-Sanitätswesens, 1905, H. 31.
37. Michaelis, Charité-Annalen, Bd. 27, 1903.
38. Weyl, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 61, 1905.
39. Kob, Charité-Annalen, Bd. 29, 252, 1905.
40. M'Donald, Journ. of path. and bakt., Vol. 12, 1908.
41. Vansteenberghe & Grysez, Ann. Pasteur, 1906, Nr. 1.
42. Davis, Journ. of infect. dis., Vol. 2, 1905.
43. Lieberknecht, Arch. f. Hyg., Bd. 68, 1908.
44. Jäger, Med. Klinik, 1905, Nr. 39 u. 40.
45. Heymann, Ref. Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 32.
46. Kutscher, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 1908.
47. Esch, Ebenda, Bd. 52, 1909.
48. Kutscher, Med. Klinik, 1907, Nr. 12.
49. Ditthorn, v. Leliwa, Lieberknecht, Schuster, Hyg. Rundsch., 1908, Nr. 18.
50. Venema, Ebenda, 1907, Nr. 13.
51. McKee, The ophthalmic record, Vol. 17, Nr. 9, 1908.
52. Mayer, G., Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 1909.
53. — Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 912.
54. Wolf, Hyg. Rundsch., 1908, Nr. 2.
55. Kalberlah, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 48.
56. Elser & Huntoon, Journ. of med. research, Vol. 20, 1909.
57. Dunham, Journ. of infect. dis., 1906, Suppl. 2, Febr.
58. Lenhartz, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 84, 1905.
59. Salomon, Berl. klin. Wochenschr., 1902 und 1905, Nr. 36.
60. Neumann, Hyg. Rundsch., 1907, Nr. 7.
61. Conradi, Deutsche med. Wochenschr., 1908, S. 1222.
62. Ceradini, Giorn. d. R. soc. Ital. d'ig., 1907 Nr. 5.
63. Vincenzi, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 59, 1911.
64. Bolduan, New York med. journ., 1905, May.
65. Gildemeister, zit. nach Ditthorn, usw., 49.
66. Dopter & Koch, Compt. rend. soc. biol., 1908, Nr. 25.
67. Rothe, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 1908.
68. Kutscher, Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 46.
69. Ghon, Mucha & Wiesner, 10. Kongr. d. Deutschen dermatol. Gesellsch. Frankfurt a. M., 1908; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, 1909.
70. Bruckner, Compt. rend. soc. biol., 1908, Nr. 15.

71. Rothe, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 44, 1907.
72. Hübener & Kutscher, Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1907, Nr. 15.
73. Böttcher, Hyg. Rundsch., 1910, Nr. 12.
74. Marmann, Ebenda, 1908, Nr. 17.
75. Mayer, G., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 50, 1909.
76. Trautmann & Fromme, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 891.
77. Arkwright, Journ. of hyg., Vol. 9, 1908.
78. Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1907, S. 1277.
79. Stövesandt, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, 1908.
80. Hübener & Kutscher, nach Kutscher, Epid. Genickstarre, Dieses Handb., 1. Aufl., 1906, Ergänzungsbd. 1, S. 494.
81. Blasius, Hyg. Rundsch., 1910, Nr. 7.
82. Bochalli, Dissert. Breslau, 1906.
83. Dopter, Compt. rend. soc. biol., 1909, Nr. 25.
84. Friese & Müller, Klin. Jahrb., Bd. 20, 1909.
85. Lieberknecht, Arch. f. Hyg., Bd. 68, 1908.
86. Sachs-Müke, Klin. Jahrb., Bd. 24, 1911.
87. Arkwright, Journ. of Hyg., Vol. 7.
88. Baginsky, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 14.
89. Wilson, Lancet, 1908, Vol. 1, 1686.
90. Cohn, Med. Klinik, 1908, Nr. 33.
91. Bruynoghe, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 56, 1910.
92. Westenhoeffer, Sitzungsber. d. Berl. med. Ges.; Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 24.
93. Ostermann, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 11.
94. Weichselbaum, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 40.
95. Hilgermann, Klin. Jahrb., Bd. 22, 1910.
96. Hagemann, Zeitschr. f. Med.-Beamte, 1907, Nr. 15.
97. Stade, Hyg. Rundsch., 1908, Nr. 9.
98. Kache, Inaug.-Diss., Breslau 1906.
99. Huber, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 1222.
100. Simon, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, 1903.
101. Flexner, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43, 1907.
102. Berthelot, Compt. rend. soc. biol., 1910, p. 529.
103. v. Lingelsheim & Leuchs, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
104. Davis, Journ. of infect. dis., 1907, p. 558.
105. Ruppel, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 34.
106. Weyl, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 61, 1905.
107. Councilman, Mallory & Wright, Epidem. cerebrosp. mgts. a. its rel. to other form of mgts., Boston 1898.
108. Weichselbaum, Fortschr. d. Med., 1887.
109. Wollstein, Journ. of exper. Med., Vol. 11, 1909.
110. Kraus & Doerr, Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 1.
111. Kraus & Baecher, Ebenda, 1908, Nr. 48.
112. — — 3. Tagung d. Fr. Ver. f. Mikrobiol., Wien 1909; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., 1909.
113. — — Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Bd. 3, 1909.
114. Dopter, Bull. d. l'inst. Pasteur, T. 7, 1909.
115. Krumbein & Diehl, Arb. a. d. Inst. z. Erforschung d. Infektionskrankh. in Bern, 1908, H. 2.
116. Oehlmacher, zit. nach Kraus & Doerr, 110.
117. Ruge, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 47, 1908.
118. Jehle, Wien. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 1.
119. Bruckner & Christéanu, Compt. rend. soc. Biol., T. 60, Nr. 21, 1906.
120. Ficker, Arch. f. Hyg., Bd. 68, 1908.

III. Vorkommen der Meningokokken beim kranken Menschen und im Sektionsmaterial. Mischinfektionen.

1. Weichselbaum, Fortschritte der Med., 1887.
2. Councilman, Mallory & Wright, Epid. cerebrosp. mgts. a. its rel. to other form of mgts., Boston 1898.
3. Faber, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 1900.
4. Bettencourt & França, Ebenda, Bd. 46, 1904.
5. Cochez & Lemaire, Arch., génér. de méd. (Paris), T. 7; Ref. Baumgartens Jahresber., 1902, S. 91.
6. Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 34.

7. Mariotti-Bianchi, Il Policlinico, 1901, Sept.
8. Rautenberg, Veröfftl. a. d. Gebiete d. Mil.-San.-Wesens, 1905, H. 31.
9. Weichselbaum & Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 25.
10. v. Lingelsheim, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
11. Flügge, Ebenda.
12. Dieudonné, Wöscher & Würdinger, Münch. med. Wochenschr., 1906, S. 1715.
13. Manteufel, Ebenda, 1905, S. 2068.
14. Eschbaum, Ebenda, 1910, S. 1728.
15. Herford, Klin. Jahrb., Bd. 19, 1908.
16. Lenhartz, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 84, 1905.
17. Kutscher, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 46.
18. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 1908.
19. Küster, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 20.
20. Salomon, Berl. klin. Wochenschr., 1902 u. 1905, Nr. 36.
21. Jacobitz, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 45.
22. Martini & Rohde, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 32 u. 36.
23. Andrewes, Lancet, 1906, T. 1, 1172.
24. Benneke, Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 2179.
25. Curtius, Med. Klinik, 1905, Nr. 31.
26. Leschziner, Arch. f. Kinderheilk., 1905.
27. Davis, Journ. of infect. Dis., Vol. 4, 1907.
28. Liebermeister, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 1978.
29. Marcowich, Wien. klin. Wochenschr., 1906, S. 1312.
30. Stade, Hyg. Rundsch., 1908, Nr. 9.
31. Hessler, Arch. f. Ohrenheilkunde, Bd. 73, 1907.
32. McKee, The ophthalmic. record, Vol. 17, 1908 u. Vol. 18, 1909.
33. Tooke, Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 45, 1910.
34. v. Drigalski, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 25.
35. Albrecht & Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1901.
36. Lord, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, 1904.
37. Kiefer, Berl. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 28.
38. Collins, Lancet, 1905, T. 2, 76.
39. Horcicka & Poledne, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 40.
40. v. Lingelsheim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 1908.
41. Bolduan & Goodwin, New York Med. News, Dec. 23, 1905.
42. Goodwin & Sholly, Journ. of infect. dis., Suppl. II, Febr. 1906.
43. Quenstedt, Med. Klinik, 1908, Nr. 43.
44. Kirchner, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
45. Reiche, Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 29.
46. Jacobitz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56, 1907.
47. Gabriélidés, zit. nach Verderame, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 54, 1910.
48. Canby Robinson, Amer. Journ. of med. scienc., 1906, April.
49. Stoevesandt, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 1908.
50. Brons, Ebenda, Bd. 48, 1908.
51. Löwenstein, Beitr. zur path. Anat. u. allgem. Pathol., Bd. 47, 1910.
52. Weiss-Eder, Med. Klinik, 1908, Nr. 35.
53. Pick, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 30 u. 31.
54. Wintersteiner, Wien. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 41.
55. Westenhöffer, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 38.
56. Heymann, Sitzungsber. d. Ges. f. Vaterl. Kultur, 2. VI. 1905; Ref. Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 32.
57. Wall, Royal med. a. chir. soc. London, 28. IV. 1903; Ref. Baumgartens Jahresber., 1903.
58. Sacquépée, Soc. méd. des hôp., 1902; Ref. Baumgartens Jahresber., 1903.
59. Lewkowicz, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 55, 1902.
60. Jundell, Nord. med. Arkiv, 1901, Nr. 1 u. 2; Ref. Baumgartens Jahresber. 1902.
61. Weyl, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 61, 1905.
62. Kob, Charité-Annalen, Bd. 29, 1905.
63. Knauth, Deutsche med. Wochenschr., 1907, S. 296.
64. Tschernoff, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 67, 1908.

IV. Pathologische Anatomie und Pathogenese.

1. Westenhoeffer, Sitzungsber. d. Berl. med. Gesellsch., 25. V. 1905; Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 24 und Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 5.

2. Rist, Bull. de l'inst. Pasteur, 1903, Nr. 10 und 11.
3. Göppert, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 21.
4. Jochmann, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 11.
5. Busse, Klin. Jahrb., Bd. 23, 1910.
6. Bettencourt & França, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, 1904.
7. Radmann, Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 1021.
8. v. Lingelsheim, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
9. Meyer, Ebenda.
10. Westenhoeffer, Ebenda.
11. Löwenstein, Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol., Bd. 47, 1910,
12. Liebermeister & Lebsanft, Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 18.
13. Altmann, Med. Klinik, 1905, Nr. 25.

V. Epidemiologie und Prophylaxe.

1. Jäger, Bibliothek v. Coler-v. Schjerning, Bd. 9, 1901.
2. Rautenberg, Veröfftl. a. d. Gebiete d. Mil.-San.-Wesens, 1905, H. 31.
3. Weichselbaum, Dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 3, 1903.
4. Albrecht & Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1901.
5. Bettencourt & França, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, 1904.
6. v. Lingelsheim, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
7. Flügge, Ebenda.
8. Kolle & Wassermann, Ebenda.
9. Flatten, Ebenda.
10. Westenhoeffer, Ebenda.
11. Ostermann, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 11.
12. Westenhoeffer, Berl. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 39 u. 40.
13. Weichselbaum & Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 25.
14. Lord, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, 1904.
15. Meyer, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
16. Hasslauer, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, 1906.
17. Dieudonné, Wöscher & Würdinger, Münch. med. Wochenschr., 1906, S. 1715.
18. Flügge, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 40, 1908.
19. Bolduan & Goodwin, New York Med. News, 1905, Dez. 23.
20. v. Vagedes, Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1907, Nr. 15.
21. Bergel, Ebenda, 1908, Nr. 18 u. 19.
22. Bochalli, Dissert. Breslau, 1906, und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, 1908.
23. Bruns & Hohn, Klin. Jahrb., Bd. 18, 1908.
24. Goodwin & Sholly, The journ. of infect. dis., Suppl. 2, 1906, Febr.
25. Herford, Klin. Jahrb., Bd. 19, 1908.
26. Huber, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 1222.
27. v. Lingelsheim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 1908.
28. Trautmann, Klin. Jahrb., Bd. 19, 1908.
29. Trautmann & Fromme, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 791.
30. Mayer, G., Centralbl. f. Bakt., Bd. 49.
31. Elser & Huntoon, Journ. of med. research., Vol. 20, 1909.
32. Flatten, Klin. Jahrb., Bd. 20, 1909.
33. Costa, Compt. rend. soc. biol., T. 68, 1910.
34. Selter, Klin. Jahrb., Bd. 20, 1909.
35. Busse, Ebenda, Bd. 23, 1910.
36. v. Lingelsheim, Klin. Jahrb., Bd. 19, 1908.
37. Berthelot, Compt. rend. soc. Biol., T. 68, 1910.
38. Hübener & Kutscher, Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1907, Nr. 15.
39. Davis, Journ. of infect. dis., Vol. 4, 1907.
40. Kutscher, Deutsche med. Wochenschr., 1906, S. 1071.
41. Schumacher & Aumann, zit. nach Aumann, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 57, 1911, S. 343, Anmerkung.
42. Mayer, G., Waldmann, Fürst & Gruber, Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 1584, und Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, 1910, Beiheft, S. 213.
43. Wollenweber, Zeitschr. f. Med.-Beamte, 1906, S. 519.
44. Kirchner, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 23 u. 24.
45. Bloch. Med. Klinik, 1905, Nr. 24.
46. Jochmann, Ebenda, 1905, Nr. 26.
47. Radmann, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
48. Curschmann, Sitzungsber. d. Med. Ges. z. Leipzig; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 24.

49. Westenhoeffer, Sitzungsber. d. Berl. med. Ges.; Ref. Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 24.
50. Hecht, Therap. Monatsh., Bd. 7, 1905.
51. Altmann, Med. Klinik, 1905, Nr. 25.
52. Vanzetti, Giorn. d. r. acad. d. med. Torino, 1901; Ref. Baumgartens Jahresbericht, 1902, S. 90.
53. Cochez & Lemaire, Arch. gén. de méd. Paris, T. 7; Ref. Baumgartens Jahresber., 1902, S. 91.
54. Meyer, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
55. Curtius, Med. Klinik, 1905, Nr. 31.
56. Hirsch, Handbuch d. hist.-geograph. Pathol., 2. Aufl.
57. Jehle, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 29.
58. Lindemann, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 44.
59. Kutscher, Med. Klinik, 1907.
60. Dembowsky, Hyg. Rundsch., 1910, Nr. 23.
61. Reiche, Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 36.
62. Hasche-Klünder, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 37, 1909.
63. Göppert, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 21.
64. Westenhoeffer, Ebenda, 1907, Nr. 38.
65. Jehle, Wien. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 1.
66. Escherich, Ebenda, 1906, Nr. 25.
67. Pröhl, Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1909, H. 5.
68. Bethge, Deutsche med. Wochenschr., 1910, S. 66.
69. Seibert, Journ. of the Amer. med. assoc., 1907, Nr. 20.
70. Vincent & Bellot, Soc. méd. des hôp., 16. VII. 1909.

VI. Immunität.

1. Bettencourt & França, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, 1904.
2. Rautenberg, Veröffentl. a. d. Geb. d. Mil.-Sanitätswesens, 1905, H. 31.
3. Jacobitz, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 45.
4. Martini & Rohde, Med. Klinik, 1905, Nr. 25.
5. v. Drigalski, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 25.
6. Davis, Journ. of infect. dis., Vol. 2, 1905 und Vol. 4, 1907.
7. Ditthorn & Schultz, Hyg. Rundsch., 1907, Nr. 22.
8. Dieudonné, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, 1906.
9. Eberle, Arch. f. Hyg., Bd. 64, 1908.
10. Cohn, Med. Klinik, 1908, Nr. 33.
11. v. Lingelsheim, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
12. Marmann, Hyg. Rundsch., 1908, Nr. 17.
13. Huber, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 1222, 1289.
14. Stövesandt, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, 1908.
15. v. Leliwa & Schuster, Hyg. Rundsch., 1909, Nr. 17.
16. Symmers & Wilson, Journ. of hyg., Vol. 8, und Brit. med. journ., 1907, p. 2438.
17. Cohn, Berl. klin. Wochenschr., 1909, S. 53.
18. Albrecht & Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1901.
19. Jäger, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 1903.
20. Sorgente, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 39, 1905.
21. Fischer, Arch. f. Hyg., Bd. 65, 1908.
22. Manteufel, Münch. med. Wochenschr., 1901, S. 89.
23. Wassermann, A., nach nicht veröffentl. Protokollen.
24. Jochmann, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 20.
25. Kolle & Wassermann, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
26. Flügge, Ebenda.
27. Kutscher, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 46.
28. Arkwright, Journ. of hyg., Vol. 7, 1907.
29. Goodwin & Sholly, Journ. of infect. dis., 1906, Nr. 2.
30. Bruns & Hohn, Klin. Jahrb., Bd. 18, 1908.
31. Ballner & Reibmayer, Arch. f. Hyg., Bd. 44, 1908.
32. Elser & Huntoon, Journ. of med. research., Vol. 20, 1909.
33. Küster, Hyg. Rundsch., 1909, Nr. 8.
34. Neumann, Ebenda, 1908, Nr. 8.
35. Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 42, und Referat a. d. 14. Intern. Kongr. f. Hyg., 1907.
36. Baecher & Hachla, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 1910.
37. Shennan & Ritschie, Journ. of pathol. and bact., Vol. 12, 1908.

38. Fromme, Hyg. Rundsch., 1907, Nr. 15.
39. Trautmann & Fromme, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 791.
40. Krumbein & Schatiloff, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 23.
41. Lieberknecht, Arch. f. Hyg., Bd. 68, 1908.
42. Friese & Müller, Klin. Jahrb., Bd. 20, 1909.
43. Stade, Hyg. Rundsch., 1908, Nr. 9.
44. Sachs-Müke, Klin. Jahrb., Bd. 24, 1911.
45. Dunham, Journ. of infect. dis., Vol. 2, Suppl., 1906.
46. Dopter, Compt. rend. soc. biol., T. 66, Nr. 25, 1909.
47. Baecher, Handb. d. Technik u. Methodik der Immunitätsf. von Kraus & Levaditi, Erster Ergänzungsband.
48. Meinicke, Jaffé & Flemming, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, 1906.
49. Dopter & Koch, Compt. rend. soc. biol., T. 60, 1908.
50. Vincent & Bellot, Bull. de l'acad. méd., T. 61, 1909.
51. Lagane, La presse méd., 1909, Nr. 43.
52. Letulle & Lagane, Compt. rend. soc. biol., T. 66, 1909.
53. Lemoine, Gachlinger & Tilmant, Bull. soc. méd. des hôp., 1909.
54. Louis, Compt. rend. soc. biol., T. 66, 1909.
55. Netter & Debré, Bull. soc. méd. des hôp., 1909.
56. Vincent & Combe, Compt. rend. soc. biol., T. 67, 1909.
57. Vincent, Bull. soc. méd. des hôp., 1909.
58. Vincent & Bellot, Ebenda.
59. Kolle & Wassermann, Deutsche med. Wochenschr., 1906, S. 609.
60. Ruppel, Ebenda, 1906, S. 1366.
61. Flexner, The journ. of exper. med., Vol. 9, 1907.
62. Neufeld, Med. Klinik, 1908, Nr. 30.
63. Kraus & Baecher, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 1909.
64. Wassermann & Leuchs, Klin. Jahrb., Bd. 19, 1908.
65. Hübner & Kutscher, Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1907, Nr. 15.
66. Markl, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 45, 1908.
67. Vannod, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 49.
68. Dopter, Bull. de l'inst. Pasteur, T. 7, 1909.
69. Bruck, Deutsche med. Wochenschr., 1906, S. 945.
70. Bruynoghe, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 60, 1911.
71. Cohen, Bull. soc. r. d. sc. méd. et anat. de Bruxelles, 1906, Nr. 8.
72. Schürmann, Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 43.
73. Böhme, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 1475.
74. Francioni & Menabuoni, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 1910.
75. Cathoire, Compt. rend. soc. biol., T. 69, 1910.
76. Kraus & Doerr, Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 1.
77. Krumbein & Diehl, Arb. a. d. Inst. zu Erforsch. d. Infektionskrankh. Bern, Bd. 2, 1908.
78. Dopter, Compt. rend. soc. Biol., T. 69, 1910.

VII. Serumtherapie.

1. Bonhoff, Münch. med. Wochenschr., 1901, S. 89.
2. Jochmann, Deutsche med. Wochenschr., 1906, S. 788.
3. v. Lingelsheim, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
4. Flexner, The journ. of experim. med., Vol. 9, 1907.
5. Kraus & Doerr, Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 1.
6. Ruppel, Deutsche med. Wochenschr., 1906, S. 1366.
7. Kolle & Wassermann, Ebenda, 1906, S. 609.
8. Wassermann & Leuchs, Klin. Jahrb., Bd. 19, 1908.
9. Flexner & Jobling, The journ. of exper. med., Vol. 10, 1908.
10. Kraus & Baecher, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 1909.
11. Dopter, Compt. rend. soc. biol., T. 66, 1909.
12. — Ann. d. l'inst. Pasteur, T. 24, 1910.
13. Neufeld, Med. Klinik, 1908, Nr. 30.
14. Hohn, Klin. Jahrb., Bd. 20, 1909.
15. Churchill, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 53, 1909.
16. Netter & Debré, Compt. rend. soc. biol., T. 67, 1909.
17. Krumbein & Diehl, Arb. a. d. Inst. z. Erforschung d. Infektionskrankh. in Bern, Bd. 2, 1908.
18. Neufeld, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, 1910.
19. Kolle, Diskussion in der 3. Tagung der Freien Vereinig. f. Mikrobiologie in Wien, 1909; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44.

20. Krumbein & Schatiloff, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 23.
21. Baecher & Hachla, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 1910.
22. Neufeld, Diskussion in d. 2. Tagung d. Freien Vereinigung f. Mikrobiologie in Berlin, 1908; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42.
23. Uhlenhuth, Ebenda.
24. Baecher, Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf. von Kraus & Levaditi, 1. Ergänzungsband.
25. Krumbein & Diehl, Diskussion d. 2. Tagung der Freien Vereinigung f. Mikrobiologie in Berlin, 1908; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42.
26. Wassermann, A., Ebenda, 3. Tagung, Wien 1909; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44.
27. Onaka, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 66, 1910.
28. Jobling, Journ. of experim. med., Vol. 11, 1909.
29. Wassermann, Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 39 und Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 44.
30. Beckmann, Dissert. Leipzig, 1908.
31. Fischer, Med. Klinik, 1909, Nr. 42.
32. Krohne, Zeitschr. f. Med.-Beamte, 1908, Nr. 3.
33. Levy, Deutsche med. Wochenschr., 1908.
34. — Klin. Jahrb., Bd. 18, 1908.
35. Többen, Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 39.
36. Flexner & Jobling, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 51, 1908.
37. Sladen, Ebenda, Vol. 51, 1908.
38. Arnold, Centralbl. f. innere Med., 1908, Nr. 17.
39. Schöne, Therapie d. Gegenwart, 1906, H. 2.
40. Jehle, Gesellsch. d. Aerzte in Wien, 1909, 23. April, und Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 21.
41. Weiss-Eder, Med. Klinik, 1909, Nr. 35.
42. Schepelmann, Wien. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 4.
43. Dopter, Soc. méd. des hôp., 2. VII. 1909; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 37, und Ann. de l'inst. Pasteur, 1910.
44. Currie & MacGregor, Lancet, 1908, Vol. 2, p. 4441.
45. Netter, Acad. d. méd., 1909, März; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 9 u. 23.
46. Hutinel, La presse méd., 1910, Nr. 53.
47. Netter, Bull. soc. méd. des hôp., 1908.
48. Salebert, Ebenda.
49. Chevrel & Bourdinière, L'hyg. générale et appliquée, 1910, Nr. 1; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, 1910.

IX.

Gonorrhöe.

Von

Prof. Dr. **Jos. Koch** *)

in Berlin.

Geschichtliches.

Ueber das Alter der Gonorrhöe, ihr erstes Auftreten unter der Menschheit und die Art ihrer Verbreitung über die ganze Erde fehlen uns genauere Kenntnisse, und nur so viel steht fest, daß die Krankheit bereits allen alten Kulturvölkern bekannt war. Hierfür finden wir in der Bibel und in den Werken der Aerzte des Altertums hinreichende Belege. Auch die Uebertragbarkeit der Gonorrhöe von Mensch zu Mensch war schon im Altertum größtenteils bekannt, und im Mittelalter war man von ihrem infektiösen Charakter so allgemein überzeugt, daß man bereits versuchte, durch prophylaktische Maßnahmen, wie polizeiliche Verordnungen und Untersuchung der Prostituierten, der Ausbreitung der Seuche Einhalt zu tun.

All diese Kenntnisse gingen aber zum großen Teil wieder verloren, als gegen Mitte des 15. Jahrhunderts die Syphilis in Europa mit seltener Intensität auftrat und sich epidemieartig in allen Ländern der alten Welt ausbreitete. Diese neue oder bis dahin wenigstens noch wenig verbreitete und wenig bekannte Geschlechtskrankheit nahm das Interesse von Aerzten und Laien derartig in Anspruch, daß die übrigen venerischen Erkrankungen bald nicht mehr als selbständige Krankheiten angesehen, sondern alle ohne weiteres mit Syphilis identifiziert wurden. Speziell die Gonorrhöe wurde teils nur als ein besonderes Symptom der Lues, teils als eine abgeschwächte Form der Syphilis betrachtet. Diese Lehre von der Identität der Gonorrhöe und Syphilis gewann durch den Ausfall des bekannten Hunterschen Impfversuches noch eine weitere Stütze.

Es ist wesentlich das Verdienst von Ricord (1832), dieser Periode der Verwirrung ein Ende bereitet und durch sein entschiedenes Eintreten und seine umfassenden Experimente die sogenannte Dualitätslehre, nach welcher die Gonorrhöe als eine selbständige Krankheit

*) Mit freundlicher Erlaubnis des Herrn Prof. Dr. W. Scholtz, des Autors des Kapitels Gonorrhöe in der 1. Auflage dieses Handbuches, ist der Neubearbeitung die erste Abhandlung zugrunde gelegt. Eine Reihe von Kapiteln ist wörtlich oder fast wörtlich aus der 1. Auflage übernommen.

von der Syphilis zu trennen ist, zur allgemeinen Anerkennung gebracht zu haben. Allerdings hatte Ricord in Balfour, Bell, Hernaudez u. a. schon einige Vorläufer, aber die Arbeiten dieser Forscher hatten die Identitätslehre zwar zu erschüttern, aber noch nicht zu beseitigen vermocht, und es bedurfte erst des energischen Eintretens von Ricord und seiner glänzenden Dialektik, um die Dualitätslehre allmählich zur allgemeinen Anerkennung zu bringen. Fournier, Langlebert, Profeta u. a. schlossen sich entschieden der Ansicht Ricords an und nur wenige Autoren, wie Diday und Zeissl, traten dieser Lehre noch bis in die letzten Jahrzehnte des vorigen Jahrhunderts entgegen.

Während aber Ricord von dem virulenten Charakter der Syphilis überzeugt war, bestritt er die infektiöse Natur der Gonorrhöe auf das allerentschiedenste. In der Gonorrhöe sah er einen einfachen Schleimhautkatarrh, der den verschiedensten Irritantien seinen Ursprung verdanken könnte. Die häufigste Ursache sollte allerdings der gonorrhoische Eiter sein, der aber auch nur durch chemische Reizung und nicht infolge eines organisierten Virus wirken sollte. In gleicher Weise wie der gonorrhoische Eiter sollten auch Menstrual-, Lochial- und Puerperalfluor infolge ihrer reizenden Eigenschaften Gonorrhöe erzeugen können, und aus dem gleichen Grunde sollten auch scharfe Injektionen in die Urethra Blennorrhöe hervorzurufen vermögen. Ricord berief sich dabei einmal auf Experimente, bei denen er durch Infektion reizender chemischer Stoffe in die Urethra ähnliche Eiterungen wie bei der Gonorrhöe hervorgerufen hatte und weiter auf klinische Beobachtungen und Konfrontationen, welche ergeben hatten, daß nicht selten Männer von Frauen Gonorrhöe akquirierten, bei welchen er keine Gonorrhöe, sondern nur gewöhnlichen Fluor nachweisen konnte. Ricord übersah dabei, daß jene artifiziellen urethralen Eiterungen — im Gegensatz zur echten Gonorrhöe — sich unmittelbar an die Reizung anschlossen und stets wieder spontan bald verschwanden und er wußte noch nicht, daß jene scheinbar banalen Leukorrhöen oft genug nur Symptome einer chronischen Gonorrhöe sind.

Dieser Lehre Ricords von der avirulenten Natur der Gonorrhöe wurde denn auch schon in den folgenden Dezennien mehr und mehr widersprochen, zumal es durch Verimpfung selbst reichlicher Mengen genuinen Eiters nie gelang, eine Gonorrhöe hervorzurufen, während schon Spuren gonorrhoischen Eiters regelmäßig Gonorrhöe zur Folge hatten.

Nun bemühte man sich auch bald, das Virus der Gonorrhöe aufzufinden. Die Versuche, welche in dieser Hinsicht von Donné, Thiry, Jousseaume, Salisbury und Hallier gemacht wurden, ergaben aber so widersprechende und so wenig überzeugende Resultate, daß sie selbst bei den Zeitgenossen keine rechte Anerkennung fanden.

Donné fand eine Infusorienart „Tricomonas“, Thiry spricht von einem „Virus granuleux“, Jousseaume beschreibt eine Alge „Genitalia“ und Salisbury sowie Hallier haben offenbar irgendeine Art von Fadenpilzen vor sich gehabt.

Entdeckung des Gonococcus.

Dieses unsichere Suchen und Tasten wurde mit einem Schlage anders, als Neisser im Jahre 1879 die von Weigert und Rob. Koch begründete bakteriologische Technik in richtiger Erkenntnis ihrer Bedeutung auch zur Untersuchung der gonorrhoischen Sekrete heranzog und auf diese Weise den Gonococcus entdeckte.

Neisser beschränkte sich in seiner ersten Publikation („Ueber eine der Gonorrhöe eigentümliche neue Kokkenform", 1879) darauf, das regelmäßige und alleinige Vorkommen der Gonokokken in allen frischeren Fällen von Harnröhrentripper bei Männern und Frauen und allen gonorrhoischen Augenblennorrhöen festzustellen und die Form und charakteristischen Eigenschaften des neuen Coccus zu beschreiben. Neisser stützte sich dabei auf 35 Fälle von männlichem Harnröhrentripper, 9 Untersuchungen virulenter Scheidenausflüsse, 2 Ophthalmoblennorrhöen bei Erwachsenen und 7 bei Neugeborenen.

Die gefundenen Kokken beschrieb Neisser als Diplokokken, deren einander zugekehrte Seiten in der Regel abgeflacht seien, so daß ∞, Biskuit- oder Semmelformen entstünden. Als charakteristisch für den neuen Coccus hob Neisser schon in dieser vorläufigen Mitteilung das eigenartige Lagerungsverhältnis der Kokken zu den Leukocyten und den Epithelzellen hervor, während die spärlicheren freien Kokken meist in Gruppen zu vieren, achten, zwölfen usw. angetroffen und Ketten nicht gebildet würden.

Neisser betonte, daß das regelmäßige Vorkommen seines Coccus in allen untersuchten Gonorrhöefällen, das stete Fehlen der Kokken in allen nicht gonorrhoischen Eiterungen sowie die Eigentümlichkeiten der gefundenen Kokken, welche dieselben von allen bisher bekannten Bakterien unterscheiden, in hohem Maße für ihre ätiologische Natur sprächen, daß aber der endgültige Beweis hierfür erst durch die weitere Forschung, speziell durch Reinzüchtung des Gonococcus und erfolgreiche Verimpfung der Reinkulturen geführt werden könne.

Die folgenden drei Jahre brachten nichts wesentlich Neues. Die große Mehrzahl der Nachprüfungen (Bokai, Aufrecht, Weiss, Haab, Hirschberg, Krause u. a.) ergab eine vollständige oder wenigstens nahezu vollständige Bestätigung der Neisserschen Angaben, und nur eine kleine Anzahl von Autoren verhielt sich dem Gonococcus gegenüber ablehnend, bestritt sein regelmäßiges und alleiniges Vorkommen in gonorrhoischen Sekreten und sprach ihm jede Spezifizität und charakteristischen Eigenschaften ab. Der Grund für diese widersprechenden Angaben lag einmal darin, daß der Gonococcus von diesen Forschern offenbar mit gewöhnlichen Eiterkokken verwechselt worden war und ferner in der Beobachtung, daß die Gonokokken in manchen alten Scheidenausflüssen, chronischen Urethralsekreten und Urethralfäden, welche man nach der vielfach gültigen Ansicht Nöggeraths meist als echte gonorrhoische Sekrete betrachtete, vermißt wurden, während andererseits manche Lochialsekrete, welche nachweislich eine Ophthalmoblennorrhoea neonatorum hervorgerufen hatten, frei von Gonokokken gefunden wurden (Sattler & Schirmer). Was speziell den letzten Punkt betrifft, so war man vor Neisser auch klinisch geneigt, einen nicht unbedeutenden Teil der Ophthalmoblennorrhöen der Neugeborenen — nach Cedergöld etwa $^1/_3$, nach Credé sogar mehr als die Hälfte — auf die reizenden Eigenschaften des Lochialsekretes gesunder, nicht gonorrhoischer Mütter zurückzuführen.

Auch das Auftreten von Vaginitis gonorrhoica bei kleinen Mädchen in Krankenhäusern, wofür sich keine Ansteckungsquelle finden ließ (Tischendorf), suchte man gegen die ätiologische Bedeutung des Gonococcus ins Feld zu führen.

Diesen meist fehlerhaften oder wenig beweiskräftigen Beobachtungen wurden bald von Zweifel, Oppenheimer, Kroner, Welander, Leopold & Wessel u. a. eine größere Zahl exakter und sorgfältiger Untersuchungen gegenübergestellt, welche bewiesen, daß alle Eiterungen und Sekrete, welche Gonokokken enthielten, infektiös seien und sich ihrerseits (Ophthalmoblennorrhöen!) stets auch wieder auf eine Infektion mit gonokokkenhaltigem Sekret zurückführen ließen, während Sekrete, speziell Lochien, welche bei wiederholter peinlichster Untersuchung Gonokokken vermissen ließen, sich auch im Experiment, d. h. bei Verimpfung auf Auge und Harnröhre, stets als nicht infektiös erwiesen.

Neisser selbst beschrieb in einer zweiten Arbeit die morphologischen Charakteristika, den Teilungsmodus der Gonokokken und ihre Lagerung im Eiter noch eingehender und berichtete ferner auch über Züchtungsversuche, welche er inzwischen angestellt hatte. Bei einigen der auf Peptongelatine angelegten Kulturen hielt es Neisser dabei nach dem mikroskopischen Aussehen der gewachsenen Kokken für wahrscheinlich, daß ihm die Züchtung des Gonococcus gelungen sei, betonte aber, daß der Beweis hierfür nicht erbracht sei, da Ueberimpfungen der Kulturen auf den Menschen nicht vorgenommen werden konnten.

Den Beweis der ätiologischen Bedeutung der Gonococcus durch Kultur und Ueberimpfung erbracht zu haben, bleibt das große und für die Gonokokkenfrage entscheidende Verdienst von Bumm. Er hat als erster den Gonococcus auf koaguliertem menschlichen Blutserum sicher reingezüchtet und durch einwandsfreie erfolgreiche Uebertragung späterer Generationen der Reinkulturen auf die menschliche Urethra die Spezifizität und die ätiologische Rolle des Gonococcus außer allen Zweifel gestellt.

Morphologie des Gonococcus.

I. Form und Größe des Gonococcus.

Im gefärbten Präparat, das von gonorrhoischem Eiter angefertigt ist, erscheint der Gonococcus als ein Diplococcus von Semmel- oder Kaffeebohnenform.

Das länglichrunde Einzelindividuum läßt bei starker Vergrößerung einen deutlichen Spalt erkennen, wodurch der Coccus in zwei nicht immer gleiche Hälften geteilt wird. Dadurch erhält er die Gestalt einer ∞ oder besser gesagt Semmel- (Biskuit-) oder Kaffeebohnenform. Bereits in seiner ersten Abhandlung hat Neisser diese charakteristische Beschreibung der Gestalt des Gonococcus gegeben.

Die beiden Hälften des Gonococcus sind keine reinen Halbkugeln, sondern entsprechen mehr einem Kugelabschnitt oder einer stark gewölbten Scheibe (Bumm). Kugelrunde, ungeteilte Formen kommen vor; bei geeigneter Färbung wird man auch bei den scheinbar ganz runden Formen einen feinen Teilungsspalt wahrnehmen können; bei den größten ausgebildeten Exemplaren sind beide Hälften durch einen breiten Spalt getrennt.

Den Teilungsmodus hat Neisser genau geschildert. Der einzelne Coccus streckt sich erst etwas in die Länge, erhält in der Mitte dann eine Einschnürung, und auf diese Weise entsteht zuerst ein Diplokokkenpaar in Achterform, indem sich nun jeder Coccus des Paares in der Richtung einer Achse, welche senkrecht zur Längsachse des Diplococcus steht, ausdehnt, und die einander zugewandten Seiten des Coccus abgeflacht werden, entstehen die charakteristischen Semmel- und Kaffeebohnenformen. Die weitere Teilung geht dann in der Weise vor sich, daß sich der Spalt zwischen den beiden Kokken mehr oval gestaltet und damit eine Einschnürung jedes Coccus in der Mitte angebahnt wird. Durch Vervollständigung dieser Einschnürung entsteht schließlich aus jedem Coccus ein Kokkenpaar,

so daß am Schluß der Teilungsphase 4 Kokken resp. 2 Kokkenpaare dicht nebeneinander liegen. Auch die weitere Teilung geht immer nach diesem gleichen Schema vor sich, und da dieses immer nur in einer Ebene geschieht, so kommt es zu flächenhaftem Ausbreiten der Kokken und es entstehen gewöhnlich Gruppen, welche sich durch 2 oder 4 teilen lassen. Die flächenhafte Ausbreitung tritt besonders auf den Epithelien in charakteristischer Weise hervor, auf denen die Kokken gleichsam wie Pflastersteine dicht nebeneinander lagern.

Die am meisten charakteristische Form der Gonokokken ist im Eiter die Semmel- oder Kaffeebohnenform, die dem Gonococcus und dem Meningococcus allein eigentümlich ist und eine Unterscheidung von anderen Kokken im Eiter meist ohne weiteres ermöglicht. Diese Form ist aber auch die häufigste im gonorrhoischen Eiter, was nach Scholtz darauf zurückzuführen ist, daß die übrigen Phasen der Teilung viel schneller durchlaufen und nicht so lange festgehalten werden.

Die Größe des einzelnen Coccus, wie des Kokkenpaares wechselt natürlich ebenfalls nach der Entwickelungsphase, in welcher sich die Kokken augenblicklich befinden. Die ausgebildeten semmelförmigen Diplokokken haben nach Messungen von Bumm von Pol zu Pol eine Länge von 1,6 μ, während ihre Breite in der Mitte 0,8 μ beträgt. Sehr kleine junge Diplokokken mit nur leicht angedeutetem Zwischenspalt messen nach demselben Autor dagegen nur 0,8 μ in der Länge, 0,6 in der Breite. Auf jeden einzelnen Pilzkörper kommen dabei $^4/_{10}$, auf den Spalt $^2/_{10}$ der angegebenen Masse. Daß dabei ebenso wie bei allen anderen Bakterien die Art der Fixierung und Färbung einen Einfluß auf die Größenverhältnisse hat, ist selbstverständlich. Schwach gefärbte Gonokokken erscheinen stets etwas keiner als stark tingierte, und ebenso führt Alkoholbehandlung speziell bei Schnittpräparaten durch Schrumpfung zur Verkleinerung der Kokken. Für diagnostische Zwecke ist mit Größenmessungen natürlich nichts anzufangen. Es ist aber empfehlenswert, in unsicheren Fällen das fragliche Kokkenpräparat in schneller Folge mit einem sicheren Gonokokkenpräparat zu vergleichen; dadurch bekommt man fast instinktiv einen sicheren Eindruck über die Natur des zur Diagnose stehenden Präparates.

II. Intracelluläre Lagerung.

Man braucht sich nicht gerade mit ausgedehnteren bakteriologischen Untersuchungen und speziell mit dem Studium der Gonokokken beschäftigt zu haben, sagt Bumm, um es nach Durchmusterung gut geratener Präparate von Gonokokkeneiter auffallend zu finden, daß sich die Hauptansammlung der Gonokokken auf die Eiterzellen konzentriert. Die bereits in der ersten Publikation Neissers beschriebene Häufchenbildung der Gonokokken und ihre intracelluläre Lagerung in den Leukocyten ist in der Tat so außerordentlich charakteristisch, daß sie von allen Beobachtern als ein sehr typisches Merkmal hervorgehoben wird. Allerdings ist der Gonococcus nicht der einzige für den Menschen pathogene Diplococcus, der diese charakteristische Lagerung innerhalb der Eiterkörperchen aufweist, vielmehr wissen wir, daß auch der Erreger der epidemischen Genickstarre, der Meningococcus intracellularis (Weichselbaum), die Eigenschaft des

Gebundenseins an die Eiterkörperchen mit dem Gonococcus teilt. Außer diesen beiden Vertretern gramnegativer Kokken kennen wir jedoch keine Kokkenform in der menschlichen Pathologie, bei der ein ähnliches charakteristisches Verhalten gegenüber den Leukocyten zu bemerken wäre.

Neisser hatte anfänglich die Ansicht, daß die Gonokokken den Eiterkörperchen nur anhafteten und ihnen aufgelagert seien, also auf der Oberfläche der Zellen säßen; Haab dagegen machte darauf aufmerksam, daß die Kokken sich in dem Protoplasma der Eiterzellen selbst befänden. Dieser Ansicht schlossen sich Leistikow und Bumm an, und es herrscht heute darin Uebereinstimmung, daß es sich um ein gruppenweises Zusammenliegen der Gonokokken innerhalb der Leukocyten handelt.

Bumm und Leistikow führen hierfür eine Reihe von überzeugenden Beweisen an. Leistikow, der eine vorzügliche Schilderung der von den Kokkenhaufen eingenommenen Eiterkörperchen im gonorrhoischen Sekret gegeben hat, hebt hervor, daß die Gonokokken die Grenze des Protoplasmas der Zellen nicht überschreiten, sondern die Grenzen genau respektieren und sogar, wie Bumm angibt, den Einbuchtungen des Leukocytenleibes oft sehr genau folgen. Daß die Kokken tatsächlich im Protoplasmakörper der Leukocyten eingebettet liegen, läßt sich nach Bumm in der allerüberzeugendsten Weise erkennen, wenn man frisches Sekret in Essigsäure untersucht. Der Zellenleib tritt dann als Kugel plastisch hervor, und man sieht wie die im Innern liegenden Gonokokken bei der allmählichen Auflösung der Zellsubstanz durch den Flüssigkeitsstrom nach und nach weggeschwemmt werden. Auf diese Weise kann man die Kokken aus den Zellen freimachen und durch nachträgliches Färben Präparate gewinnen, in denen die Kokkenhaufen teils in der Umgebung der zurückgebliebenen Kernteile aufgelagert liegen oder ganz zerstreut sind.

Auch durch intravitale Färbung läßt sich die intracelluläre Lagerung gut demonstrieren; am besten eignet sich hierzu die vitale Färbung des frischen gonorrhoischen Eiters mit Neutralrot nach Plato.

Mischt man nach Plato einen kleinen Tropfen Gonorrhöeeiters mit einer Oese einer ganz dünnen Lösung von Neutralrot in physiologischer Kochsalzlösung (1 ccm einer kalt gesättigten Neutralrotlösung und 100 ccm physiologische Kochsalzlösung), so sieht man einen Teil der intracellulären Gonokokken tief rot gefärbt, während die extracellulären nicht gefärbt werden. Die Ursache dieser vitalen Färbung der intracellulären Kokken ohne Färbung der extracellulären findet nach Plato in dem Stoffwechsel der Zelle selbst ihre Erklärung.

Die Zahl der intracellulären Kokken ist zuweilen eine außerordentlich große. Leistikow berechnet die Anzahl der zuweilen im Zellenleib liegenden Kokken auf 2—300. Scholtz hält diese Angaben für zu hoch gegriffen und schätzt die Zahl der bisweilen vorhandenen intracellulären Formen auf 100. Die Zellen erscheinen oft wie vollgepfropft; sie sind dann kreisrund, sehen wie gequollen aus und scheinen größer zu sein, als die neben ihnen liegenden Leukocyten. Bei der Anwesenheit einer großen Anzahl von Kokken im Zellenleibe kann dieser platzen und auseinanderfallen, indem das Protoplasma der ausdehnenden Gewalt nicht mehr Widerstand leisten

kann. Verhältnismäßig häufig findet man derartig geplatzte Zellen im Ausstrichpräparat. Das Platzen ist hier jedoch wesentlich auf das mechanische Moment des Ausstreichens und Eintrocknens zurückzuführen (Scholtz). Aber auch bei der Betrachtung im hängenden Tropfen und bei Anwendung der vitalen Färbung mit Neutralrot kann man vereinzelte derart geplatzte Zellen finden; besonders bei Anwendung der vitalen Färbung nach Plato läßt sich sogar das Platzen einzelner, mit Kokken vollgepfropfter Leukocyten durch leichte mechanische Einwirkung — schwacher Druck auf das Deckglas — in höchst anschaulicher Weise demonstrieren. Sobald hierdurch die Zellen platzen und die intracellulär gelagerten Kokken in die Umgebung geleert werden, entfärben sie sich sofort, wie dies in dem Wesen der vitalen Färbung begründet liegt.

Daß die Gonokokken auch im Zellkern gelagert sind, haben einige Forscher behauptet (Bockhart, Haab, Kiefer, Foulerton), die überwiegende Mehrzahl der Autoren jedoch, darunter Neisser, Arning, Bumm, Baumgarten, Jadassohn betonen, daß die Kokken nur im Protoplasma vorkommen. Wenn die Kokken aber dem Kerne dicht anliegen und nicht selten kleine Einkerbungen am Rande des Kernes durch die Kokken erzeugt werden, oder die Kerne durch die Kokken überlagert werden, können Trugbilder zustande kommen, die eine intranukleäre Lagerung vortäuschen. Ueberall, wo die Kokken in Kollision mit der Kernsubstanz kommen, wird diese zurückgedrängt — wie es scheint durch mechanischen Druck oder Usurierung durch den Stoffwechsel (Scholtz) — und förmlich eingebuchtet, wobei zwischen dem Pilzkörper und dem Zellkerne ein feiner heller Saum sichtbar wird, der beide scharf voneinander trennt (Bumm).

Die Menge der intracellulär gelagerten Gonokokken im Verhältnis zu den extracellulär bleibenden ist nicht nur in den einzelnen Gonorrhöefällen verschieden, sondern variiert sowohl nach dem Stadium, in welchem sich die Gonorrhöe befindet, als auch nach der Art der Entnahme des Eiters. Im allerersten Stadium der Gonorrhöe, solange der Ausfluß schleimig und noch nicht eitrig ist, findet man gewöhnlich wenig Gonokokken innerhalb von Eiterkörperchen, dagegen sind die in diesem Stadium ziemlich zahlreichen Epithelien größtenteils mit Gonokokken bepflastert; in dem Schleim des Sekrets finden sich reichlich freie Gonokokken. Mit der Zunahme der Eitersekretion nimmt dann auch die Zahl der intracellulär gelagerten Kokken mehr und mehr zu, und zur Zeit des reinen eitrigen Ausflusses findet sich der weitaus größte Teil der Gonokokken innerhalb der Eiterkörperchen. Mit dem Nachlaß der Eitersekretion werden die extracellulären Kokken wieder zahlreicher, und ebenso liegen auch in dem schleimig-eitrigen Sekret chronischer Gonorrhöen und in den schleimigen Urinfilamenten die Gonokokken nicht selten vorwiegend außerhalb der Zellen. Auch die freiliegenden Gonokokken finden sich meist in Häufchen; einzelne Diplokokken trifft man nur selten an.

Ueber das Zustandekommen und die Ursachen der intracellulären Lagerung der Kokken im akuten Stadium gehen die Ansichten noch auseinander. Bockhart war der Meinung, daß die Kokken innerhalb der Schleimhaut aktiv in die Wanderzellen eindrängen und mit Hilfe dieser vom Organismus an die Oberfläche

geschafft und unschädlich gemacht würden. Bumm dagegen vertritt die Ansicht, daß das Eindringen der Gonokokken in die Leukocyten erst im Sekret selbst außerhalb des Gewebes vor sich gehe. Allerdings gelang es ihm nicht, diesen Vorgang der Einwanderung der Gonokokken in den Protoplasmakörper der Zellen an frischem, mit Gonokokkenreinkulturen versetztem Eiter zu beobachten. Eine passive Aufnahme der Gonokokken durch die Tätigkeit der Leukocyten selbst, also eine echte Phagocytose, hielt Bumm besonders deswegen für unwahrscheinlich, weil andere, nicht-pathogene Diplokokken, auch wenn sie zahlreich in frischem Eiter vorhanden sind, von der Leukocyten nicht aufgenommen werden und man nicht annehmen könne, daß sich das Zellprotoplasma verschiedenen Mikroorganismen gegenüber gewissermaßen wählerisch verhalte. Neuere Untersuchungen von Orcel, Guiard, v. Crippa, Pezzoli, Scholtz, Lanz und Herz haben jedenfalls gezeigt, daß die Aufnahme der Gonokokken in die Leukocyten vornehmlich erst in dem freien Sekret auf der Oberfläche der Schleimhaut statt hat, da in solchem Sekret, welches man nach der Entleerung, also nach Entfernung des außerhalb des Gewebes in der Urethra befindlichen Eiters durch Abkratzen von der Schleimhaut oder durch starkes Ausdrücken der Urethra gewinnt, die Gonokokken fast ausschließlich intracellulär gelagert waren. Hiermit stimmen auch die histologischen Befunde an Schnitten gonorrhoischer Schleimhaut überein. Während auch hierbei in dem Eiter auf der Schleimhaut massenhaft intracelluläre Gonokokken gefunden werden, sind gonokokkenhaltige Leukocyten im Gewebe selbst selten.

Das Zustandekommen der intracellulären Lagerung kann nach der Ansicht von Scholtz & Jadassohn durch eine Einwanderung der Gonokokken in das Protoplasma der Eiterkörperchen, was Bumm, Bockhart, Henke annahmen, für ausgeschlossen gelten, da wir von einer Eigenbewegung der Gonokokken gar nichts wissen. Auch die zweite Möglichkeit, „Hineinwuchern" der Gonokokken in die Eiterkörperchen, ist sehr unwahrscheinlich, da die Leukocyten gar nicht den Eindruck von abgestorbenen Gebilden machen; es ist, wie Jadassohn bemerkt, kaum anzunehmen, daß Bakterien in dieser Weise in lebendes Protoplasma einwachsen sollten. Auch die bienenschwarmähnliche Anordnung der Gonokokken in vielen Eiterkörperchen spricht nach Jadassohn gegen das Einwachsen, da die Gonokokkenvegetation ganz anders aussieht.

Scholtz hat folgende Punkte, die für eine echte Phagocytose sprechen, angeführt:

1) Auch in frischem, mit Ascitesbouillon verdünntem und mit Gonokokken vermischtem menschlichen Eiter kann man eine Aufnahme der Gonokokken durch die Leukocyten beobachten (Scholtz).

2) Aufschwemmungen lebender wie toter Gonokokken, welche man in die Bauchhöhle von Meerschweinchen nach vorheriger Anregung einer Leukocytose injiziert, werden innerhalb ganz kurzer Zeit, oft schon nach wenigen Minuten, fast sämtlich von den Eiterkörperchen aufgefressen (Scholtz, Plato).

3) Gerade Körper, welche durch die Phagocytose in die Eiterzellen aufgenommen worden sind, pflegen sich wie die Gonokokken bei Anwendung der vitalen Färbung mit Neutralrot zu färben (Plato).

Die Frage, ob die Gonokokken in den Leukocyten noch lebensfähig sind, darf man wohl bejahen. Dafür sprechen außer der

Reaktion mit Neutralrot auch die Beobachtungen Platos. Ebenso ist anzunehmen, daß noch eine Vermehrung der Gonokokken innerhalb der Leukocyten stattfinden kann (Bumm, Baumgarten, Henke, Kiefer, Foulerton, Jadassohn). Scholtz meint, daß zwingende Gründe für diese Annahme nicht vorlägen; denn es wäre jedenfalls auffallend, wenn bei einer starken intracellulären Vermehrung der Gonokokken die Eiterkörperchen so wenig geschädigt würden, wie es in der Tat der Fall ist. Als Tatsachen, die in einem gewissen Maße für die Vermehrung der Gonokokken sprechen, führt Jadassohn an, „das Vorkommen jener ganz mit Gonokokken vollgestopften Leukocyten neben solchen, die nur vereinzelte Paare enthalten". Denn es sei doch nicht wahrscheinlich, daß die Eiterkörperchen so große Mengen von Gonokokken auf einmal aufnähmen. Wenn es aber der Fall sei, so müßten eigentlich alle Leukocyten so vollgestopft sein, da die Gonokokken auf der akut erkrankten Schleimhaut wohl immer in größeren Rasen liegen.

Auffallend bleibt es, daß sich Gonokokken und Eiterzellen gegenseitig so wenig schädigen; das morphologische und das biologische Verhalten der Gonokokken wird durch die Phagocytose kaum alteriert.

Die Bedeutung der Phagocytose für den Verlauf der Gonorrhöe ist, wie dies schon von Jadassohn betont worden ist, kaum allzu hoch anzuschlagen und wohl nur darin zu sehen, daß durch dieselbe eine große Anzahl Gonokokken gefangen gehalten und dadurch für den Organismus und die Ausbreitung des Prozesses unschädlich gemacht wird, wenn auch eine direkte Vernichtung der Infektionserreger nicht eintritt.

Auch klinisch ist in dem Verlauf der Gonorrhöe mit vorwiegend intracellulär gelagerten Kokken im Ausfluß und solchen mit reichlich freien Gonokokken kein wesentlicher Unterschied nachweisbar. Die Beobachtungen von Podres & Drobny, nach denen Gonorrhöen mit größtenteils extracellulären Gonokokken im allgemeinen einen ungünstigen Verlauf nehmen sollen, haben keine Bestätigung gefunden.

III. Färbemethoden.

Trockenpräparate. Die Färbung der Gonokokken im Trockenpräparat macht keine Schwierigkeiten. Sie färben sich gut und leicht mit fast allen Anilinfarben. Die einfachste und beste Färbung ist die mit Löfflerschem Methylenblau. Sie gibt schöne und kontrastreiche Bilder. Das Protoplasma der Zellen zeigt bei diesem Verfahren eine blasse Farbe, während die Kokken, die den Farbstoff sehr begierig an sich reißen, sehr scharf und kräftig gefärbt erscheinen. Sie präsentieren sich als dunkelblaue oder schwarze Gebilde innerhalb des fast ungefärbten Protoplasmas. Die Kerne sind blau. Verdünnt man das Methylenblau (1:10000), Dauer der Einwirkung 10 Sekunden (Brönnum), so färben sich die Gonokokken viel stärker als die Kerne.

Für praktische Zwecke empfiehlt es sich, den Eiter auf einem Objektträger gleichmäßig auszustreichen, das Präparat in der üblichen Weise in der Flamme zu fixieren und dann mit Löfflerschem Methylenblau ganz kurz zu färben, abzuspülen und das mit Fließpapier abgetrocknete Präparat ohne Deckglas in Cedernöl zu

durchmustern (Neisser). Je gleichmäßiger und dünner der Ausstrich ist, desto schöner fallen die Präparate aus; auch verdünntes Borax- und polychromes Methylenblau eignet sich gut zur Färbung.

Fäden oder Sediment aus dem Urin müssen nach Jadassohn und Owings vorsichtig in der Wärme angetrocknet und darauf zur Entfernung der Harnsalze mit Wasser abgespült werden. Man kann sie auch erst in Wasser abspülen und dann fixieren (Jadassohn).

Um eine Ueberfärbung von Protoplasma und Kernen zu vermeiden, verwendet man am besten verdünnte wäßrige Lösungen verschiedener Farbstoffe. Hierfür eignen sich Fuchsin, Karbolfuchsin, Bismarckbraun, Safranin, Thionin, Toluidinblau, Methylgrün, Methyl- oder Gentianaviolett. Homberger färbt mit Kresylechtviolett, einer fluoreszierenden dichromatischen Farbe in ganz dünner Lösung von 1:10000; die Kerne erscheinen schwachblau, die Gonokokken rotviolett. Die Farbe soll eine besondere Affinität für die Gonokokken haben, die sich leichter und intensiver färben als andere Bakterien.

Eine Reihe von Verfahren bezwecken eine möglichst starke Entfärbung der Kerne, während die Gonokokken den Farbstoff intensiver festhalten und so isoliert gefärbt bleiben. Hierher gehören: die nachträgliche Entfärbung und Differenzierung der Präparate mit Alkohol oder verdünnter Essigsäure (5 Tropfen Acid. acet. dilut. auf 20 ccm Aqua dest., Schütz) oder man kann die Präparate vorbehandeln mit 1-proz. Essigsäure (Czaplewski, Hensel) oder mit Alkohol (Eschbaum) oder Alkoholäther (Klein).

Doppelfärbungen. Sie dienen dazu, die Gonokokken deutlicher hervortreten zu lassen, um auf diese Weise das Auffinden vereinzelter Gonokokken im Sekret zu erleichtern und die Diagnose „Gonococcus“ noch mehr zu sichern.

Nach C. Fränkel eignet sich eine Vorfärbung mit Eosin zur Tinktion des Protoplasmas und Nachfärbung mit Methylenblau für Kerne und Bakterien sehr gut, um die intracelluläre Lagerung zu demonstrieren.

Bei der Giemsafärbung (Farbgemisch von Eosin- und Methylenblau) präsentieren sich die Kokken als blaue Gebilde, während das Protoplasma rötlich gefärbt erscheint.

Die folgenden Färbeverfahren mit zwei verschiedenen basischen Farbstoffen hintereinander oder deren Mischungen bezwecken ebenfalls im wesentlichen, die Gonokokken den Zellkernen gegenüber deutlicher und kontrastreicher hervortreten zu lassen, so daß auch Kokken, die vom Kern optisch gedeckt sind, sichtbar werden und dadurch das Auffinden vereinzelter Gonokokken erleichtert wird.

v. Sehlen färbt mit einem Gemisch von Karbolfuchsin und Methylengrün, Lenhartz mit einem solchen von Dahlia und Methylengrün.

Pick & Jakobsohn empfehlen folgende Mischung:

20 ccm Wasser,
15 Tropfen Karbolfuchsin und
8 Tropfen konz. alkal. Methylenblau.

Zur Tinktion genügt die Einwirkung von $^1/_2$ Minute. Hierbei werden die Gonokokken dunkelblau bis schwarz gefärbt, die Kerne hellblau, das Protoplasma rötlich.

Ganz ähnlich, vielleicht noch kontrastreicher, ist die warm empfohlene Färbung nach Lanz. Sie wird in der Weise ausgeführt, daß eine gesättigte Fuchsinlösung in 2-proz. Karbolwasser und eine gleiche Thioninlösung im Verhältnis 1:4 ex tempore gemischt werden und mit diesem Gemisch das Präparat $^1/_4$ bis $^1/_2$ Minute gefärbt wird.

Die Schäffersche Methode ist sehr ähnlich dem Färbeverfahren von Pick-Jakobsohn und Lanz. Vorfärben mit einer stark verdünnten Karbolfuchsinlösung (1:20) 10 bis 20 Sekunden, dann Nachfärben und Differenzieren mit einer 1-proz. Aethylendiaminlösung, der einige Tropfen Methylenblau bis zur hellblauen Färbung der Lösung zugesetzt werden.

Löffler färbt mit einer Lösung, die zusammengesetzt ist aus wässeriger Borax- (2,5 Proz.), Methylenblau- (1 Proz.) Lösung 40,0 und polychrom. Methylenblau (v. Grübler, Leipzig) 10,0 und 0,05-proz. wässeriger Bromeosin extra A. G. (Höchst) Lösung 50,0.

Nach Abspülen im Wasser wird entfärbt mit Alcohol absolutus 177 und 1 $^0/_{00}$ wässeriger Bromeosin B. extra (Höchst) Lösung 20 und Acid. acet. 3.

Gonokokken dunkelblau, Kerne blaßblau, Zellen blaßrosa.

Bei der Methode nach A. Lanz kommt das vorsichtig fixierte Trockenpräaprat auf $^1/_2$ bis 1 Minute in eine 20-proz. wässerige Trichloressigsäurelösung (Acidi trichloracetici 5,0 Aqua dest. 20,0), in der das eingetrocknete Sekret fast sofort eine fast reinweiße Farbe annimmt. Entfernen der überschüssigen Säure durch ganz kurzes Abspülen im Wasser, worauf es mit Fließpapier getrocknet und wieder in der Flamme fixiert wird. Färben dann 2—5 Minuten mit einer Methylenblaulösung (30 ccm Aqua dest., 1—2 Tropfen 5-proz. Kalicausticum-Lösung, gesättigte alkoholische Methylenblaulösung, bis die Flüssigkeit dunkelblau wird. Zur Nachfärbung schwache wässerige Eosin- oder Bismarckbraunlösung.

Zu erwähnen sind ferner die Färbeverfahren von Frosch & Kolle, die Karbolmethylenblau und Safranin benutzen, von Lenhartz & Foulerton (30—45 Minuten 1-proz. wässerige Lösung von Dahliaviolett, 10 ccm 1-proz. wässerige Methylgrünlösung), Schütz (Karbolmethylenblau, Essigsäure und sehr verdünntes Safranin), Galli-Valerio (Bleu de Piana), gesättigte Lösung von Methylenblau mit einigen Tropfen gesättigter alkoholischer Thymollösung. Nachfärbung 1—2 Minuten mit Safranin.

Das Ideal der Differenzierung der Kokken gegenüber den Zellkernen wird nach Pappenheim erreicht durch das Methylgrün-Pyroningemisch (Methylgrün 00 cryst.) gelblich 0,15; Pryonin 0,25; Alkohol 2,5; Glyzerin 20,0; 0,5-proz. Karbolwasser 100,0; Färbung 2—5 Minuten.

Die Färbung beruht nach Pappenheim auf der natürlichen Aversion des Methylgrüns gegen Bakterien und seiner ausschließlichen Prädilektion für Zellkerne, während das Pyronin ein sehr schwach wirksamer Farbstoff ist und daher nur, wenn es im Ueberschuß zugesetzt, die Kerne mitfärbt.

Die mit dem Methylgrün-Pyroningemisch gefärbten Präparate geben sehr schöne und übersichtliche Bilder. Die Kerne erscheinen

blaugrün, die Kokken dunkelrot. Das Auffinden der Kokken wird durch den Farbenkontrast außerordentlich erleichtert. Außer diesem Vorzug besitzt die Methode noch den, daß sie leicht und schnell ausgeführt werden kann, da das Farbgemisch nicht jedesmal frisch bereitet zu werden braucht und die Lösung sich lange unverändert brauchbar erhält.

Als eine klinische differentielle Methode bezeichnet v. Leszcynski seine Gonokokkenfärbung. Er empfiehlt folgendes Verfahren:

Dünne Ausstriche (mit Wasser verdünnter Eiter) werden getrocknet, über der Flamme fixiert und kommen 60 Sekunden in eine Thioninlösung (Solut. saturat. aquosa Thionin 10,0 Aqua dest. 88, Acid. carbol. liquef. 2,0), Abspülen im Wasser, dann 60 Sekunden in eine Pikrinsäurelösung (Solut. saturat. acid. picrin. Solut. aquosa Kalii caust. 1:1000 āā 50 ccm). Ohne in Wasser abzuspülen 5 Sekunden in Alcohol absolut., Abspülen im Wasser, Trocknen, Einlegen in Kanadabalsam.

Der Leib der Eiterkörperchen ist strohgelb; die Kerne sind rotviolett, die Epithelien etwas heller, die Gonokokken treten als schwarze scharf konturierte Diplokokken plastisch hervor, andere Bakterien sind gelblich- oder rosarot.

Auch v. Wahl schreibt seiner Färbung differentialdiagnostische Bedeutung zu. Die Zubereitung seiner Farbe ist folgende:

Konz. alkohol. Auraminlösung 2,0; Spirit. (95-proz.) 1,5; konzentr. Alkohol-Thioninlösung 2,0; konz. wässerige Methylgrünlösung 3,0, Wasser 6,0, Färbungsdauer 5—15 Sekunden.

Die so bereitete Lösung ist sofort zum Gebrauch geeignet und hält sich bis zu einem Jahr unverändert.

Der Grundton der gefärbten Präparate ist hellblau, die Gonokokken rötlich, violett bis schwarz.

Vitale Färbungen der Gonokokken sind von Uhma, Plato, Herz angegeben. Am bekanntesten ist das Verfahren nach Plato.

Mischt man nach Plato einen kleinen Tropfen frischen Gonorrhöeeiters mit einer Oese einer ganz dünnen Lösung von Neutralrot in physiologischer Kochsalzlösung (Plato benutzt in der Regel eine Mischung von 1 ccm einer kalt gesättigten wäßrigen Neutralrotlösung und 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung), so sieht man einen Teil der intracellulären Gonokokken tief rot gefärbt, ohne daß in vielen Fällen ein anderer Bestandteil der Zellen gefärbt ist. Die spezifischen Granulationen färben sich zuweilen leicht gelb, die Kerne bleiben im allgemeinen zunächst ungefärbt. Nicht alle intracellulären Gonokokken färben sich, sondern dicht neben gefärbten können ungefärbte liegen, bei amöboider Tätigkeit der Leukocyten sieht man zuweilen, wie solche Gonokokken, die erst gefärbt im körnigen Teile des Protoplasmas lagen, sich langsam entfärben, wenn sie in den homogenen Randsaum der Leukocyten gelangt sind und sich wieder färben, wenn das nachrückende körnige Protoplasma sie wieder umflossen hat. Plato hält den naheliegenden Schluß, daß sich nur abgestorbene oder absterbende Gonokokken färben, in Anbetracht dieser Tatsache für nicht gerechtfertigt. Extracelluläre Gonokokken sowie viele andere Mikroorganismen färben sich nach den Versuchen von Plato im hängenden Tropfen, selbst nach tagelangem Aufenthalt in der neutralen Rotlösung von der oben angegebenen Konzentration

nicht. Im fixierten Präparat färben starke Neutralrotlösungen (20 ccm der kalt gesättigten, wäßrigen Neutralrotlösung auf 100 ccm Wasser) sowohl die extra- wie intracellulären Gonokokken in wenigen Sekunden tiefrot, die Kerne schwächer.

IV. Differential-diagnostische Färbung nach Gram.

Von differential-diagnostischer Bedeutung ist allein die Gramsche Methode, deren Wert für die Unterscheidung des Gonococcus von all den anderen in der gesunden Urethra und im Vulvovaginal-Tractus angetroffenen Diplokokken zuerst von Roux erkannt und betont worden ist. Allen, Wendt, Steinschneider & Galewski, Heiman, Hogge, Kràl, Kiefer, Hijman van den Bergh und Scholtz sind entschieden für den Wert der Gramschen Färbung eingetreten, während Bumm, Fürbringer, Poney, Touton und Caneva die Gramsche Methode zu diagnostischen Zwecken nicht für hinreichend hielten.

Darüber kann heute allerdings kein Zweifel mehr herrschen, daß sich der Gonococcus in der Reinkultur bei richtiger Ausführung des Gramschen Verfahrens schnell, sicher und vollständig entfärbt; und ebenso verhält er sich im Eiter akuter Gonorrhöen, vorausgesetzt, daß die Präparate ordentlich hergestellt sind, d. h. das Sekret dünn und gleichmäßig ausgestrichen worden ist, was am besten durch Ausziehen zwischen zwei Objektträgern oder Deckgläsern geschieht.

Nicht ganz so präzise tritt die Entfärbung der Gonokokken bisweilen an Präparaten von schleimigen, eitrigen Flocken ein. Es beruht dies wohl darauf, daß das gleichmäßige dünne Ausstreichen solcher Filamente bisweilen unmöglich ist, und die Farbflüssigkeiten durch den Schleim offenbar nicht so leicht und gleichmäßig zu den eingehüllten Bestandteilen dringen können. Ebenso fällt die Gramsche Färbung bei Präparaten von Urinsedimenten bei Gonorrhöe des hinteren Urethralabschnittes nicht immer vollständig befriedigend aus, da die zerfallenen und geschrumpften Eiterkörperchen sich bisweilen schlecht entfärben, auch das Protoplasma sich leicht stärker tingiert, die Gonokokken dagegen die Kontrastfarbe oft nur ungenügend annehmen. Dieser Umstand beeinträchtigt aber den Wert der Gramschen Methode kaum, da man es solchen Präparaten an den Niederschlägen und der ungleichmäßigen Färbung aller Bestandteile des Sekretes, speziell der Kerne und des Schleimes, ohne weiteres ansieht, daß die Färbung nicht einwandsfrei gelungen ist, und der Ausfall der Gramschen Färbung in dem vorliegenden Falle demnach nicht als völlig beweisend angesehen werden darf. Mit solchen Präparaten ist dann gewöhnlich nicht mehr viel zu machen, denn auch nach vollständiger Entfärbung mit salzsaurem Alkohol usw. fällt die nochmals vorgenommene Färbung nach Gram meist ebensowenig befriedigend wie zuerst aus. Es ist daher ratsam, in solchen immerhin seltenen Fällen vollständig neue Präparate herzustellen und nach Gram zu behandeln.

Nach vielerlei Versuchen und Berücksichtigung aller angegebenen Verbesserungen der Gramschen Methode für Gonokokkenpräparate führen Scholtz-Neisser die Färbung folgendermaßen aus:

Vor allem sind gut getrocknete dünne und gleichmäßig ausgestrichene Präparate herzustellen und gute Farblösungen zu gebrauchen. Die Anilinwasser-Gentianaviolettlösung stellt man am besten in der Weise her, daß eine Suspension von 3 Teilen Anilinöl in 100 Teilen warmen Wassers nach kräftigem Schütteln klar filtriert und nun 10-proz. konzentrierte alkalische Gentianaviolettlösung hinzugefügt wird. Diese Farblösung hält sich jedoch keineswegs länger als 8 Tage gebrauchsfähig.

Statt der immer frisch zu bereitenden und daher unpraktischen Anilinwasser-Gentiana- oder Methylviolettlösung benutzt Jadassohn schon seit langer Zeit die von Czaplewski angegebene Karbolgentiana- oder Methylviolettlösung (gesättigte alkoholische Gentianaviolettlösung 10 Teile, $2^1/_2$-proz. wäßrige Karbollösung 90 Teile), die sich lange Zeit unverändert hält; die Vorschrift zur Färbung lautet nach Jadassohn also:

1. Färbung in Karbolgentianaviolett ca. 1 Minute (evtl. vorher kurze Einwirkung von 1-proz. Essigsäure — Czaplewski).
2. Abgießen.
3. Uebergießen mit Jodjodkalilösung (1 zu 2 zu 300) $^1/_2$—1 Minute.
4. Abgießen.
5. Uebergießen mit Alcohol absolutus zu wiederholten Malen, solange noch Farbwolken abgehen.
6. Abspülen mit Wasser.

Auch wir ziehen die Färbung mit Karbol-Gentianaviolett der mit Anilinöl bereiteten vor.

Zur Entfärbung soll nur absoluter Alkohol gebraucht werden, was besonders von Weinrich betont worden ist.

Gleich Kiefer sind auch Scholtz-Neisser zur Ueberzeugung gelangt, daß eine Einwirkung der Farblösung sowie der Jodjodkalilösung von 1—2 Minuten völlig genügt und eine längere Färbung keine besseren Resultate gibt, daß im Gegenteil die Präparate sich dann mitunter schwerer und ungleichmäßiger entfärben.

Die Entfärbung mit absolutem Alkohol muß so lange fortgesetzt werden, als Farbwolken von den Präparaten aufsteigen. Bei Färbung von Gonokokkenkulturen genügen hierzu in der Regel 15—20 Sekunden, bei dünn ausgestrichenen Präparaten von Eiter 20—30 Sekunden und bei Präparaten von Flocken ist gewöhnlich eine etwas längere Alkoholeinwirkung, etwa 1 Minute, erforderlich. Durch genügend große Menge des angewandten Alkohols resp. genügender Erneuerung desselben hat man darauf zu sehen, daß die Entfärbung auch wirklich unter der Einwirkung von absolutem Alkohol geschieht.

Weinrich legt außerdem noch besonderen Wert darauf, daß jede Wasserspülung zwischen den einzelnen Färbeetappen unterbleibt.

Gewöhnlich will man Gonokokken bei Anwendung der Gramschen Methode zu diagnostischen Zwecken nicht nur entfärben, sondern sie durch geeignete Nachfärbung mit einer Kontrastfarbe wieder sichtbar machen. Am meisten Verwendung finden dabei dünne Fuchsinlösungen (Czaplewski: 1 g Fuchsin mit 5 ccm Acid. carbol. liquef. verrieben, dazu 50 ccm Glycerinum purum und 100 ccm Aqua dest.) oder Bismarckbraun (Jadassohn: 3 g auf 20 g

warmen sterilen Wassers, 30 ccm 96-proz. Alkohol, Schütteln, Filtrieren) oder Safranin in ganz schwacher Lösung.

Steinschneider u. a. empfehlen zur Nachfärbung am meisten Bismarckbraun; Wertheim und Scholtz ziehen entschieden die Nachfärbung mit dünner Fuchsinlösung vor. Sicherlich gibt sie, wie Scholtz meint, kontrastreichere Bilder, und wenn man nach seiner Vorschrift genügend verdünnte Fuchsinlösung (1 Teil einer 1-proz. Fuchsinlösung auf 15—20 Teile Wasser) nur 10—20 Sekunden einwirken läßt, ist auch eine Ueberfärbung nicht zu fürchten.

V. Färbung der Gonokokken im Gewebe.

Wir verfügen zurzeit über eine Reihe von Methoden, die es ermöglichen, die Gonokokken auch im Gewebe deutlich zur Darstellung zu bringen. Nach Scholtz kommt es bei den Schnittfärbungen vor allem darauf an, die Gonokokken von den Kernen möglichst zu differenzieren. Das Wesentlichste ist also die gründliche Färbung der Gonokokken und eine vorsichtige Entfärbung des Gewebes bei der Behandlung des Schnittes mit Alkohol. Es eignen sich daher zur Darstellung der Gonokokken im Gewebe nur intensiv färbende Anilinfarben (Scholtz); nach Bumm läßt meist schon Fuchsin und Methylenblau vollständig im Stich; ganz unbrauchbar ist Bismarckbraun und auch die Tinktion mit wäßrigen Methyl- und Gentianaviolettlösungen fällt oft ungenügend und inkonstant aus.

Das Material kann in Alkohol, in Sublimateisessig oder nach Zieler in Formol Müller gehärtet werden. Zur Einbettung verwendet man vorher aus den Schnitten zu entfernendes Celloidin (Jadassohn) oder Paraffin.

Das beste Resultat erhielt Bumm bei der Färbung mit starken Lösungen von Methylviolett in Toluidin oder Anilinwasser (ca. $^1/_2$ Stunde) und vorsichtiger Entfernung und Differenzierung in Alkohol, sodaß die Kokken noch vollständig tingiert sind, die Kerne aber bereits eine Nuance heller erscheinen.

Touton erhielt mit der Bummschen Methode und mit der Karbolmethylenblaufärbung Kühnes die besten Resultate. Empfehlenswert ist es, dabei dem Alkohol etwas Methylenblau zuzusetzen, wie dieses auch Kühne für diffizilere Objekte empfohlen hat. Die Gonokokken heben sich bei der Kühneschen Färbung sehr deutlich von dem blassen verschwommenen Gewebe ab.

Will man gleichzeitig die Gewebe gut tingiert haben, so empfiehlt Touton die Anwendung folgender Färbung:

Färben in Karbolfuchsin 10—15 Minuten,

Entfärben in Alcohol absolutus bis zur makroskopisch deutlichen Differenzierung der Gewebe,

Bergamottöl — Kanadabalsam.

Auch Jadassohn empfiehlt zur Darstellung der Kokken allein die Kühnesche Methode oder Färbung in Boraxmethylenblau mit folgender Entfärbung in absolutem Alkohol (bei starker Ueberfärbung mit etwas HCl).

Jadassohn, Herbst und Finger empfehlen noch folgende Methode:

Boraxmethylenblau nach Sahli 3—5 Minuten,

Entfärbung in destilliertem Wasser mit wenigen Tropfen Essigsäure 1—2 Minuten,

kurzes Abspülen in Alcohol absolutus,
Xylol, Kanadabalsam.

Dünne Lösungen von Thionin benutzten Jadassohn, Vörner, Bastian und erzielten damit gute Resultate.

Die Nicollesche Methode: Färbung mit verdünnter Karbol-Methylenblaulösung und Differenzieren in 1-proz. Tanninlösung haben Jadassohn, Veillon, Raymond und Morax zur Darstellung der Gonokokken in Schnitten mit gutem Erfolge angewandt.

Michaelis färbt die Präparate mit Löfflerscher oder konzentrierter wässeriger Methylenblaulösung 1—2 Stunden und wäscht sie in destilliertem Wasser aus. Zur Nachfärbung dient dünne Eosinlösung, dann folgt kurze Entwässerung in Alkohol und Lavendelöl.

Wertheims Methode ist folgende: Färbung nach Gram mit Gentianaviolett-Anilinwasser, Lugolsche Lösung, 95-proz. Alkohol, dann Nachfärbung einige Minuten in wässeriger Methylenblaulösung.

Homberger hat eine 1-proz. Kresylechtviolettlösung empfohlen, Färbung einige Minuten, Alkohol, Anilin-Xylol; auch Jadassohn lobt diese Methode.

Zieler hat folgende Methode für schwer färbbare Bakterien, Gonokokken, Typhus-, Rotzbacillen beschrieben.

1) Härtung am besten in Formalin-Müller-Gemisch (1:9), Paraffineinbettung oder Entfernung des Zelloidins vor der Färbung.

2) Färbung 8—24 Stunden in einer schwachen Orcein-Lösung (Orcein D. Grübler) 0,1, offizinelle Salpetersäure (Ph. G.) 2,0; 70-proz. Alkohol 100,0.

3) Abspülen in 70-proz. Alkohol kurze Zeit, um das überflüssige Orcein zu entfernen.

4) Wasser.

5) Färbung in polychromem Methylenblau, 10 Minuten bis 2 Stunden.

6) Aqua dest.

7) Gründliches Differenzieren im Glyzerin-Aethergemisch (Grübler).

8) Aqua dest.

9) Alkohol 70-proz., Alcohol absol., Xylol, Balsam.

Die Gonokokken ganz dunkel, Gewebe und Kerne differenziert, der Grund farblos oder ganz leicht braun.

Welche Methode man auch anwenden mag, die Hauptsache ist stets, daß man bei der Entfärbung vorsichtig ist und die Entwässerung möglichst beschleunigt. Es ist daher oft gut, nach Jadassohns Vorschlägen die Schnitte nur nach momentanem Aufenthalt in Alcohol absolutus in die von Weigert angegebenen Mischungen von 1 Teil Alc. abs. und 4 Teilen Xylol zu bringen, in welchen dieselben auch noch bei relativ reichlichem Wassergehalt aufgehellt werden.

Die Doppelfärbungen nach Pick & Jakobsohn, Schäffer, Lanz usw. eignen sich für Schnitte nicht.

Kultur des Gonococcus.

I. Nährböden.

Wenn auch das von Neisser geschilderte konstante Vorkommen der Tripperkokken in den gonorrhoischen Sekreten sowie die kli-

nischen und anatomischen Befunde der späteren Untersucher es durchaus wahrscheinlich machten, daß der Gonococcus der Erreger des gonorrhoischen Prozesses war, so ist der sichere Beweis doch erst Bumm gelungen, der die ersten Reinkulturen auf erstarrtem menschlichen Blutserum gewann und durch Uebertragung des auf künstlichen Nährsubstraten rein gezüchteten Erregers auf eine intakte menschliche Schleimhaut eine echte Gonorrhöe erzeugen konnte.

Zwar hatte es schon vorher an Versuchen, den Neisserschen Diplococcus außerhalb der Schleimhaut auf künstlichem Nährboden zum Wachstum zu bringen, nicht gefehlt. Bumm hat in seiner Monographie eine Uebersicht und eine kritische Besprechung dieser Versuche gegeben.

Vor Bumm haben Bokai, Neisser, Leistikow in Gemeinschaft mit Löffler, ferner Krause, Sattler, Arning, Chameron, Sternberg, Oppenheimer, Bockhart, Kreis, Lundström u. a. Kulturversuche angestellt. Die einzigen, die wirkliche Gonokokkenkulturen erzielten waren Leistikow & Löffler und Krause. Leistikow & Löffler geben an, daß die Gonokokken auf Blutserum-Gelatine, d. i. erstarrtem Blutserum, vorzüglich gedeihen; durch die mikroskopische Untersuchung und den Umstand, daß die Gonokokken von den Gruppen der Eiterzellen aus in dem Nährsubstrat weiter wucherten, stellten sie die Echtheit der Kultur fest.

Krause erzielte Reinkulturen auf Hammelblutserum, das er mit dem Eiter gonorrhoischer Bindehautentzündungen Neugeborener beimpfte und einer Temperatur von 32—38° C aussetzte; bei Zimmertemperatur dagegen gelang ihm die Kultivierung der Gonokokken aus dem Eiter nicht.

Bumm benutzte als Kulturboden menschliches Blutserum, das er aus der Placenta frisch Entbundener gewann. Nach der Abnabelung des Kindes wird das Blut aus dem placentaren Ende der Nabelschnur in einem sterilisierten Glaskölbchen aufgefangen. Auf diese Weise gelingt es, je nach der Größe der Placenta, 40—60 ccm Blut und etwa 15—20 ccm klaren Serums zu gewinnen. Darauf wird das Serum sterilisiert und zum Erstarren gebracht.

Uebertragungen auf andere Nährböden ergaben, daß der Gonococcus weder auf den gebräuchlichen, mit Gelatine versetzten Kulturflüssigkeiten noch auf Agarnährböden bei Körpertemperatur die zur Proliferation nötigen Stoffe assimilieren konnte, mochte Bumm die Zusammensetzung dieser Substrate nach Qualität und Quantität noch so viel variieren oder zur Aussaat lebendfrische Kultur in noch so großer Menge verwenden.

Etwas bessere Resultate als mit den eben genannten Substraten erhielt Bumm mit Rinder- und Hammelblutserum. War dasselbe recht zart und sukkulent zubereitet, so gelang es, Kulturen auf demselben weiter zu züchten. Jedoch wuchsen sie weniger rasch und üppig als auf menschlichem Serum und zeigten außerdem viel mehr Neigung zu spontanem Eingehen. Dadurch wurde die Fortzüchtung in vielen Generationen auf Tierserum schwierig und unsicher.

Das Verdienst, durch Einführung des Serumagars die Züchtung des Gonococcus zu einer sicheren und für praktische Zwecke bequemen Methode gestaltet zu haben, gebührt Wertheim. Mit Hilfe des Serumagars hat er die Biologie des Gonococcus sehr gründlich und ein-

gehend studiert und der von ihm angegebene Nährboden steht noch heute als der beste da.

Wertheim hat sein Verfahren und das ihm zugrunde liegende Prinzip folgendermaßen beschrieben:

Mehrere Oesen gonorrhoischen Eiters werden in flüssigem menschlichen Blutserum sorgfältig verteilt und davon in der bekannten Weise Verdünnungen angelegt; sofort nach der Beschickung werden die Röhrchen in ein Wasserbad von 39—40° C gestellt und darauf ihr Inhalt mit ungefähr gleichen Mengen verflüssigten und auf 40° abgekühlten Agars (2 Proz. Agar, 1 Proz. Pepton, 0,5 Proz. NaCl) gut gemischt und die Mischung zu Platten ausgegossen. Sie werden dann in den auf 36—37° C eingestellten Brutofen gebracht.

Nach diesem Verfahren zeigt die erste Platte eine diffuse Trübung, während auf den Verdünnungsplatten distinkte, mit freiem Auge sichtbare Kolonien aufgehen, die bereits eine zum Abimpfen genügende Größe erreicht haben und die sich im Laufe der folgenden Tage noch vergrößern.

Wenn Wertheim die auf Serumagar gewachsenen Kolonien auf koaguliertes menschliches Blutserum abimpfte, so erhielt er schon nach 48 Stunden Reinkulturen, die in allen ihren Merkmalen mit den nach Bumms Methode erzeugten übereinstimmten.

Mit den auf Serum oder Serumagar gezüchteten Gonokokkenkulturen hat Wertheim eine Reihe von Uebertragungen auf die gesunde Urethra von Paralytikern vorgenommen, und zwar jedesmal mit positivem Erfolge.

Als das geeignete Verhältnis hat Wertheim die Mischung von 1 Teil flüssigen menschlichen Serums und 2—3 Teilen Fleischwasser-Pepton-Agars ermittelt. In diesem Verhältnis erstarrt der Nährboden vorzüglich und eignet sich für die Praxis um so besser, als an dem im allgemeinen schwer zu beschaffenden menschlichen Blutserum sehr gespart wird.

Auch auf Röhrchen mit Serumagar ist das Wachstum des Gonococcus ein sehr üppiges; denn schon nach 24 Stunden hat sich ein üppiger Belag entwickelt. Weißlich-graue Pünktchen schießen schon nach wenigen Stunden auf, die durch Vergrößerung und durch Zusammenfließen einen weißlichgrauen glänzenden feuchten Rasen bilden; vom Rande aus schiebt sich bei weiterem Wachstum ein farbloser, sehr zarter Belag vor; auch im Kondenswasser ist das Wachstum ein üppiges, indem die Kolonien eine zusammenhängende Haut bilden.

Gegenüber diesem guten und üppigen Wachstum kann das auf koaguliertem menschlichen Blutserum als ein spärliches bezeichnet werden. Das menschliche Blutserum hat durch den Zusatz von Fleischwasser-Pepton-Agar in der von Wertheim angegebenen Weise für die Ernährung des Gonococcus eine außerordentliche Verbesserung erfahren. Diese das Wachstum befördernde Wirkung glaubt Wertheim in erster Linie auf den Zusatz des Peptons, zum geringeren Teil auf den Zusatz der im Fleischinfus enthaltenen Substanzen zurückführen zu müssen.

Nährböden mit Ersatz des menschlichen Blutserums durch andere eiweißhaltige Flüssigkeiten. Da die Beschaffung des menschlichen Serums oft auf Schwierigkeiten stößt, so waren verschiedene Untersucher bestrebt, es durch andere

serumhaltige Flüssigkeiten oder tierisches Serum zu ersetzen. Die in dieser Richtung angestellten Versuche ergaben, daß an Stelle des menschlichen Blutserums auch andere seröse Flüssigkeiten des Menschen, insbesondere Hydrocele ninhalt (Steinschneider), Ovarialcysten- und Hydrosalpinx-Flüssigkeiten (Menge) und Ascites- und Hydrothorax-Flüssigkeiten (Kiefer) mit Erfolg angewendet werden können. Scholtz macht darauf aufmerksam, daß derartige Flüssigkeiten keine so konstante Zusammensetzung wie das Blutserum haben; besonders ihr Eiweißgehalt schwanke nicht unerheblich, aber auch bei genügendem Eiweißgehalt komme es bisweilen vor, daß sich einzelne derartige Flüssigkeiten aus unbekannten Ursachen weniger gut als andere für Gonokokkenkulturen eignen. Scholtz empfiehlt daher mit Recht, eine solche Flüssigkeit immer erst auf ihre Brauchbarkeit zu Gonokokkenzüchtungen zu prüfen, ehe man sie in toto zu Gonokokkennährböden verarbeitet und diese zu diagnostischen und biologischen Zwecken verwendet.

Auch Laitinen gibt an, daß von den Cysten- und Ascitesflüssigkeiten nicht eine jede für die Züchtung des Gonococcus verwendet werden kann. Der Gehalt an Eiweiß, Chlornatrium und anderen Salzen spielt dabei eine Rolle; ebenso scheint auch die Alkaleszenz dieser Flüssigkeiten eine gewisse Einwirkung unf die Entwickelung des Gonococcus zu haben. Die Alkaleszenz der Cysten- und Ascitesflüssigkeiten variiert nach Laitinen recht bedeutend. Die Flüssigkeiten sollen sich am besten zur Kultur eignen, bei denen die Alkaleszenz zwischen 12—25 ccm Normalnatronlauge pro Liter schwankt.

Mannigfach sind auch die Versuche gewesen, das Wertheimsche Kulturverfahren zu verbessern und zu vereinfachen.

Kiefer hat empfohlen, den Agargehalt des Fleischwasser-Pepton-Agars, der mit dem Serum gemischt werden soll, auf 3 bis 4 Proz. zu erhöhen, um eine bessere Konsistenz des Nährbodens zu erzielen. Im allgemeinen genügt die Festigkeit des Wertheimschen Nährbodens aber vollständig, und seine größere Feuchtigkeit begünstigt entschieden das Wachstum der Gonokokken, während der Kiefersche Agar im Brutschrank leicht zu trocken und dadurch für Gonokokkenkulturen unbrauchbar wird.

Dagegen wendet man nach dem Vorschlage von Kiefer an Stelle des Plattengusses jetzt fast allgemein das Ausstrichverfahren an, da die Gonokokken in der Tiefe des Nährbodens nicht nur schlechter wachsen und die Kolonien schwerer als Gonokokkenkulturen zu erkennen sind, sondern die Temperatur von 39—40° C, der die Gonokokken beim Plattenguß, wenn auch nur kurze Zeit ausgesetzt werden müssen, sie nicht selten schon merklich schädigt.

Nach den Angaben von Schäffer ist es zuweilen vorteilhaft, den Fleischwasseragar durch Milzagar zu ersetzen, der im übrigen in gleicher Weise wie der Fleischwasseragar hergestellt und dann mit Serum vermischt wird. Auf derartigem Serummilzagar wachsen die Gonokokken in der Tat oft noch etwas üppiger, gehen dafür allerdings auch rascher zugrunde.

Im Institut für Infektionskrankheiten wird anstatt des menschlichen Blutserums Ascitesflüssigkeit verwendet, die ja in Städten

mit größeren Krankenhäusern leicht zu beschaffen ist. Die Erfahrung hat gelehrt, daß Ascitesagar dem Wertheimschen Blutserumagar gleichwertig ist. Er wird in folgender Weise bereitet:

1 Liter Ascitesflüssigkeit wird mit 20 ccm Chloroform durchgeschüttelt und dann bis zum jeweiligen Bedarf in kleinen Kölbchen steril aufbewahrt; bei etwaigem Gebrauch werden 3 Teile Chapoteautagar mit 1 Teil Ascitesflüssigkeit gemischt; die Mischung wird 1 Stunde auf 60° erwärmt und dann entweder zu Platten oder zu Röhrchen verarbeitet; eine weitere Sterilisierung ist nicht nötig.

Es empfiehlt sich, den Nährboden vor jeder Untersuchung frisch zu bereiten; diese kleine Mühe darf man nicht scheuen; sie wird reichlich belohnt durch die guten Resultate, die man auf dem feuchten Nährboden erzielt. Ist der Nährboden schon trocken geworden, so ist das Resultat zuweilen wenig befriedigend, trotzdem es Stämme gibt, die auch auf älteren Nährböden wider Erwarten noch eine üppige Kultur liefern (Jos. Koch).

Zur Isolierung des Gonococcus aus gonorrhoischem Sekret und zur Gewinnung von Reinkulturen ist das Ausstrichverfahren auf einer Ascitesagarplatte das einfachste und sicherste. Nachdem z. B. beim Manne das Orificium externum mit steriler Kochsalzlösung gereinigt, wird der Patient aufgefordert, durch Streichen und Drücken auf die Urethra etwas Sekret zu exprimieren; mit der abgekühlten Oese entnimmt man dann den Eiter aus dem leicht klaffend gehaltenen Orificium externum. Er wird dann mit der Platinöse auf der ganzen Platte sorgfältig verteilt, die Platte sofort in den Brutschrank von 37° C gebracht und nach 24 Stunden zum ersten Male kontrolliert.

Auf diese Weise gelingt es leicht, den Gonococcus in isolierten Kolonien zum Wachstum zu bringen, von denen man dann weiter abimpfen kann.

Für die Fortzüchtung der gewonnenen Reinkulturen empfiehlt es sich, nicht Platten, sondern Röhrchen zu verwenden, da sie nicht so leicht austrocknen; es ist daher auch nicht nötig, sie stets frisch zu bereiten. Die Kultur auf Röhrchen ist nach unseren Erfahrungen wegen der Feuchtigkeit des Nährsubstrates auch stets viel üppiger als auf den Platten (Jos. Koch und Vannod).

Zuweilen wird man die Beobachtung machen, daß auf ein und demselben Ascitesagar die Kultur des Gonococcus nicht immer gleichmäßig ausfällt; den Nährboden trifft hier nicht die Schuld, vielmehr scheint die Ursache an dem Gonococcus selbst zu liegen, dessen Stämme verschieden schwer züchtbar sind. Es kommt vor, daß in einzelnen Fällen auf den Ascitesplatten nach 24 Stunden überhaupt kein oder nur ein sehr spärliches Wachstum eingetreten ist und erst nach 48 Stunden die Gonokokkenkolonien sich zur vollen Größe entwickelt haben. Durch welche Faktoren dieses verzögerte Wachstum einzelner Gonokokkenstämme bedingt ist, ist schwer zu sagen (Jos. Koch).

Die vielfachen Bemühungen, einen brauchbaren Ersatz für die oft schwer zu beschaffenden serösen Exsudatflüssigkeiten des Menschen zu finden, haben bis heute noch keine voll befriedigenden Resultate ergeben. Schon Wertheim hatte versucht, das menschliche Serum durch tierisches zu ersetzen, mußte sich aber davon überzeugen, daß das Wachstum der Gonokokken dann ein vollständig ungenügendes war. Auch wenn man die tierischen Sera nach dem Vor-

schlag von Steinschneider vorher durch Erhitzen auf 56° ihrer bakteriziden Wirkung beraubt, erhält man kaum bessere Resultate (Scholtz).

Ein brauchbarer Nährboden, der mit tierischem Serum bereitet wird, ist der von v. Wassermann angegebene Schweineserum-Nutroseagar. Der wesentlichste Vorteil dieses Nährbodens liegt nach v. Wassermann darin, daß die Gerinnungsfähigkeit des Serums durch Nutrosezusatz aufgehoben wird und infolgedessen das Serum nur beliebig lange durch Kochen sterilisiert werden kann; im einzelnen wird der Nährboden in folgender Weise hergestellt:

In ein Erlenmeyerkölbchen kommen 15 ccm möglichst hämoglobinfreies Schweineserum, das mit 30—35 ccm Wasser verdünnt wird, darauf werden 2—3 ccm Glyzerin hinzugefügt und dazu 0,8 bis 0,9 g, also ca. 2 Proz. Nutrose. Das Ganze wird durch Schütteln gleichmäßig verteilt und über der freien Flamme und unter stetem Umschütteln zum Kochen erhitzt. Dabei klärt sich die vorher trübe Flüssigkeit und kann jetzt beliebig lange zum Zweck der Sterilisierung erhitzt werden. Bei frischem Serum genügt hierzu gewöhnlich eine Sterilisierung von 20 Minuten.

Zur Herstellung von Platten oder schräg erstarrten Röhrchen genügt es dann, das sterilisierte Serum mit gleichen Teilen vom gewöhnlichen 2-proz. Peptonagar zu vermischen. Im allgemeinen ist es ratsamer, den so zubereiteten Schweineserum-Nutroseagar zu Platten auszugießen, da schräg erstarrte Röhrchen infolge der geringen Festigkeit dieses Nährbodens leicht zusammenfließen.

Scholtz urteilt über den v. Wassermannschen Nährboden also: „So brauchbar der Nährboden für manche Fälle auch ist, mit dem Wertheimschen Serumagar kann er hinsichtlich der Sicherheit und Ueppigkeit des Gonokokkenwachstums nicht konkurrieren."

Bei vergleichenden Untersuchungen der Brauchbarkeit von Ascites- und Schweineserum-Nutroseagar haben Jos. Koch und Sieskind meist ein gutes Wachstum der Gonokokken auf dem v. Wassermannschen Nährboden konstatieren können. Einer allgemeineren Anwendung dieses Nährbodens stehen jedoch nach ihrer Ansicht Nachteile im Wege, einmal die verhältnismäßig umständliche Zubereitung und zweitens die mangelnde Festigkeit des Nährbodens.

Stroos hat die Frage der Verwendbarkeit des Zusatzes von menschlichem und tierischem Serum zum Nähragar durch vergleichende Untersuchungen zu klären versucht.

Der von ihm benutzte Nähragar wurde nach der gewöhnlichen Vorschrift aus Rindfleischbouillon bereitet mit deutlich alkalischer Reaktion. Das Serum wurde meist in einer Menge von 0,25 und 3 ccm, öfter auch von 1 ccm zu 10 ccm Agar zugesetzt.

Die Versuche von Stroos ergaben, daß das menschliche Serum (Placentaserum) wohl stets in der Menge von 0,25 als 1,0 und 3,0 ccm gute Kulturen lieferte; das Tierserum zeigte sich jedoch individuell sehr verschieden; bei der Prüfung von 34 verschiedenen Rinder-, 23 Pferde- und einigen Kaninchenseris konnte er ein dreifach verschiedenes Verhalten feststellen. Eine Reihe von Sera gaben gute (fast so gute wie Menschensera), wenige Sera eigneten sich durchaus nicht für die Gonokokkenkultur, und bei einer Anzahl war das Verhalten insofern sehr auffallend, als zwar ein geringer Zusatz (0,25 ccm) gutes Wachstum gestattete, während bei Zusatz größerer Mengen

(1,0—3,0 ccm) ein Wachstum überhaupt nicht erzielt wurde oder sich verschlechterte.

Es zeigt also das Serum der Tiere große individuelle Verschiedenheiten; dadurch erklären sich die widersprechenden Angaben der Literatur über die Verwendbarkeit der tierischen Sera zur Gonokokkenzüchtung. Nach Stroos empfiehlt sich die praktische Verwendung tierischer Sera nicht. Er nimmt an, daß manche Tiersera Substanzen enthalten, die das Wachstum der Gonokokken hemmen und ist geneigt, hierfür nicht die Wirkung der Salze oder bestimmter Alkaleszenzgrade, sondern die kolloidalen Substanzen verantwortlich zu machen.

Ueber die Verwendung anderer Eiweißkörper als die des Serums finden sich in der Literatur folgende Angaben.

Schrötter & Winkler berichten (1890) über erfolgreiche Züchtung der Gonokokken in Röhrchen mit erstarrtem Kiebitzeiweiß.

Steinschneider züchtete auf eiweißhaltigem Urinagar (ebenso Finger) und mucinhaltigen Nährböden (Zusatz von sterilisiertem Speichel); die Resultate waren ungünstig.

Dagegen bezeichnet Hammer eiweißhaltigen Urin als Zusatz zum Agar als guten Nährboden.

Nastjukoff ebenso M. Sée finden das Eigelb als wachstumsbefördernd.

De Christmas benutzte eiweißhaltigen Urin und Hühnereiweiß als Nährboden. Er konstatierte kein oder schlechtes Wachstum auf den so zusammengesetzten Nährböden.

Nach Steinschneider ist der Eidotteragar ein zwar undurchsichtiger, aber doch zuverlässiger Nährboden, dagegen eignen sich weniger Fleischwasser, Eiweißwasser oder Pepton.

Heymann und Wagner prüften eiweißhaltigen Urin mit Agar versetzt; der erste erzielte spärliches, der letztere besseres Wachstum der Gonokokken.

Veillon kontrollierte die Angaben von Schrötter, Winkler, Nastjukoff und Sée und bezeichnet alle diese Nährböden als unzuverlässig. Nach ihm ist auch Hämoglobin und Globulin ein unzureichender Ersatz.

Eiereiweiß ist nach Jundell nicht brauchbar; Stroos berichtet über den Zusatz von Eidotter und Milz, die er entweder durch Kochen oder durch mehrmaliges einstündiges Erhitzen sterilisierte. Mit anderen Stoffen, wie kristallisiertem Hämoglobin, Nutrose, Aleuronat und Kasein hat Stroos aber kein Wachstum bekommen.

Für die Herstellung eines einfachen Gonokokkennährbodens hat Lipschütz nach Durchprüfung einer Anzahl von Eiweißpräparaten tierischen und pflanzlichen Ursprunges das im Handel befindliche Präparat „Albumin aus Eiern pulv. subt." (bezogen von Merck) als am besten geeignet befunden. Der Nährboden wird in folgender Weise hergestellt.

In einem Glaskolben wird eine 2-proz. Lösung des Eiereiweißes in Leitungswasser mit 20 ccm einer $^1/_{10}$ Normallauge pro 100 ccm der Lösung versetzt, $^1/_2$ Stunde stehen gelassen und inzwischen einige Male tüchtig geschüttelt. Darauf folgt Filtration durch ein Faltenfilter und Einfüllung von 30—50 ccm in Erlenmeyerkölbchen. Die Sterilisierung wird am einfachsten zwei- bis dreimal über der Asbestplatte an demselben Tage oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen

vorgenommen und bis zum Sieden fortgesetzt. Die Eiereiweißlösung kann auch im strömenden Dampf sterilisiert werden, es erfolgt jedoch bei längerer Sterilisierung eine geringe Abnahme der Alkaleszenz. Die so hergestellte Nährflüssigkeit ist farblos und durchsichtig und reagiert bei der „Tüpfelreaktion“ auf empfindlichem Lackmuspapier deutlich alkalisch.

Wird die Eiereiweißlösung verflüssigtem Agar (1 Proz. Agar, $^1/_2$ Proz. Kochsalz, 1 Proz. Pepton) oder gewöhnlicher Bouillon im Verhältnis von 1 Teil der Lösung zu 2 oder 3 Teilen Agars zugesetzt, so stellt der „Eiereiweißagar“ oder die „Eiereiweißbouillon“ einen für die Gonokokkenzüchtung gut geeigneten Nährboden dar. Er besitzt den Vorteil, jederzeit und leicht herstellbar zu sein und ist vollkommen klar und durchsichtig.

Nach Jadassohn wachsen die Gonokokken hierauf nicht ganz so üppig und schnell wie auf dem Ascitesagar, aber recht sicher mit etwas mehr weißlichem und trockenem Aussehen.

Blutnährböden. Auch Blutnährböden können als Ersatz für den Ascitesagar zur Gonokokkenzüchtung Verwendung finden.

Abel hat den Pfeifferschen Blutagar empfohlen; dieser Nährboden hat den großen Vorteil, jederzeit sofort gleich herstellbar zu sein; aber auf ihm ist nach Scholtz das Wachstum der Gonokokken spärlich und unzuverlässig und nur bei relativ reichlichem Gehalt des Impfmaterials an Gonokokken und fast völliger Abwesenheit fremder Keime kann man auf positive Resultate rechnen.

Zur Verifizierung von Gonokokken durch die Kultur in Fällen gonorrhoischer Komplikation (Arthritis, Abszesse usw.), in denen es sich zumeist um Reinkulturen von Gonokokken handelt, wird dieser Nährboden nach der Ansicht von Scholtz bisweilen mit Erfolg benutzt werden können; zum Nachweis vereinzelter Gonokokken in der Urethra und zur Züchtung von Massenkulturen von Gonokokken ist er nicht verwendbar.

Jos. Koch hat eine Reihe von Blutnährböden auf ihre Verwendbarkeit zur Gonokokkenzüchtung geprüft und dabei festgestellt, daß der Pferdeblutagar einen brauchbaren Ersatz des Ascitesagars darstellt. Die Bereitung des Nährbodens ist eine sehr einfache. Defibriniertes Pferdeblut wird im Verhältnis von 1:3 Chapoteautagar, der auf 50° abgekühlt ist, vermischt und dann entweder zu Platten oder zu Röhrchen verarbeitet.

Sieskind hat in einer großen Anzahl von Fällen den Pferdeblut- mit dem Ascitesagar verglichen, indem jedesmal das Urethralsekret desselben Falles auf je eine Platte Pferdeblut- und Ascitesagar ausgestrichen wurde. Wenn die Versuchsbedingungen die gleichen waren, d. h. wenn beide Nährböden in frischem Zustande zur Aussaat benutzt wurden, war die Anzahl der zur Entwickelung gelangten Kolonien auf den beiden verschiedenen Nährböden gleich groß. Durchweg blieben die Kolonien auf dem Pferdeblutagar an Größe etwas hinter denen des Ascitesagars zurück; auch muß hervorgehoben werden, daß zuweilen erst nach 48 Stunden die Kolonien die normale Größe erreicht hatten; aber dieses verzögerte Wachstum kann man auch, wie bereits oben erwähnt wurde, auf den Ascitesagarplatten beobachten. Wenn der Pferdeblutagar frisch hergestellt ist, so eignen sich Röhrchen und Platten sowohl zur Isolierung als auch zur Fortzüchtung der gewonnenen Reinkulturen.

In Fällen, wo Ascites- oder anderes menschliches Serum schwer zu beschaffen ist, kann der Pferdeblutagar als Ersatz empfohlen werden.

Das „sang gélosé" von M. Sée (Kaninchenblut mit Agar gemischt) scheint kein brauchbarer Gonokokkennährboden zu sein und hat sich nach den Angaben von Scholtz nicht bewährt.

Agarnährböden. Lange Zeit galt es als feststehende Tatsache, daß die Kultur des Gonococcus nur gelinge auf Nährböden, die menschliches Serum, sei es aus dem Blute selbst oder aus Exsudaten, entzündlicher oder rein transitorischer Natur, enthielten.

Thalmann berichtete 1899, auf einem Nährboden, der einen genau bestimmten Neutralitätsgrad habe, schon nach 20 Stunden reichliches Wachstum des Gonococcus mikroskopisch und nach 24 bis 48 Stunden auch makroskopisch beobachtet zu haben.

Bei der Herstellung seines Nährbodens ging Thalmann von der Annahme aus, daß es für das Wachstum der Gonokokken weniger auf den Nährboden selbst, als vielmehr auf die dem Gonokokkenwachstum günstigste Reaktion des Nährsubstrates ankomme.

Als Grundlage nahm Thalmann gewöhnlichen Fleischwasseragar, zu dem das Fleisch 15 Minuten lang mit kochendem Wasser ausgezogen war. Eine bestimmte Menge des Nährbodens wurde mit Phenolphthaleïn als Indikator bis zur dauernden Rotfärbung neutralisiert und für den ganzen Nährboden dann berechnet, wie viel Natronlauge zugesetzt werden muß, um auf 70 Proz. der totalen Neutralisation zu gelangen. Die Kultur gelang nur in der ersten oder höchstens in der zweiten Generation.

Dieser Nährboden eignet sich nach Thalmanns Angaben besonders zu diagnostischen Zwecken, d. h. zur Züchtung der Gonokokken aus gonorrhoischem Eiter, während er sich zur Weiterzüchtung nur in beschränktem Maße als brauchbar erwies. Zu letzterem Zwecke empfiehlt Thalmann eine Mischung von gleichen Teilen Schweineserums und $^2/_3$ neutralisierter Fleischwasserbouillon, welche durch Erhitzen auf 70^0 in Platten oder Röhrchen zum Erstarren gebracht wird. Auf diesem koagulierten Fleischwasser-Schweineserum sollen die Gonokokkenkolonien bereits nach 16 Stunden makroskopisch sichtbar sein.

Verschiedene Untersucher wollen mit dem Thalmannschen Agar bei der Züchtung der Gonokokken aus Krankheitsprodukten günstige Resultate gehabt haben; Ströhmberg hatte mittels des Thalmannschen Nährbodens von 95 kulturell untersuchten Prostituierten 93 positive Gonokokkenbefunde.

Auch die Berichte von Brongersma & van de Velde, Picker lauten günstig.

Andere Untersucher, wie Baermann, Rothmann, Alfvén, Jeckstadt haben mit dem Thalmannschen Nährboden vollständig unbefriedigende Ergebnisse gehabt.

Scholtz hat bei wiederholten Versuchen auf Fleischwasseragar, der genau nach den Thalmannschen Angaben neutralisiert worden war, wohl gelegentlich ein kümmerliches Wachstum der Gonokokken beobachtet, hält ihn aber für Verwendung in diagnostischer Beziehung und zur Fortführung von Gonokokkenkulturen für vollkommen unbrauchbar. Ferner sei stets zu bedenken, daß beim Aus-

strich von eitrigen Sekreten auf gewöhnlichem Agar stets etwas Eiweiß auf denselben mit übertragen werde und dadurch für das Wachstum der Gonokokken in der ersten, ja wie Schäffer & Steinschneider gezeigt haben, mitunter sogar für die zweite Generation brauchbar werden kann, da auch auf das zweite Röhrchen immer noch genug koaguliertes Eiweiß durch die mit ausgestrichenen Eiterspuren übertragen werde. Uebrigens hat auch Thalmann betont, daß Gonokokken auf seinem Nährboden wesentlich in der ersten Generation wachsen, Fortzüchtungen auf ihm aber schwierig sind.

Nach Baermann läßt sich ohne Mitübertragung von ziemlich viel Eiter auf dem Thalmannschen Nährboden ein Aufzüchten von Gonokokken in erster Generation nicht erzielen; dagegen lassen sich die Gonokokkenkulturen in höheren Generationen auf Fleischwasseragar bzw. Glyzerinagar in längeren oder kürzeren Serien fortzüchten, jedoch ist das Angehen und das weitere Wachstum auf diesen Nährboden auch in höheren Generationen weit unzuverlässiger, als auf serumhaltigen Nährböden. An Güte steht er bei der Züchtung der Gonokokken in höheren Generationen sogar unter dem gewöhnlichen Fleischwasseragar.

K. Kutscher ist es unter 28 Fällen nicht einmal gelungen, auf einem genau nach Thalmanns Vorschrift hergestellten Nährboden Gonokokken aus gonorrhoischem Sekret zu züchten, während in allen diesen Fällen die gleichzeitig auf Ascitesagar vorgenommene Untersuchung ein positives kulturelles Ergebnis hatte. Auch in mehreren Fällen, in denen Kutscher sehr reichliches gonokokkenhaltiges Sekret in größerer Menge auf den Nährboden gebracht hatte, konnte er ein Wachstum der Gonokokken nicht erzielen.

Als Hauptcharakteristikum der Gonokokken neben der Form und Färbung wurde bekanntlich früher von einer Reihe von Untersuchern das Ausbleiben jeglichen Wachstums auf den gewöhnlichen Nährböden angegeben.

Durch Urbahn, der Kulturen des Gonococcus aus Fällen von Augen- und Urethralblennorrhöen durch Passagen auf Glyzerinagar fortzüchtete, ferner von Wildbolz und Vannod ist der Beweis erbracht, daß „die überwiegende Mehrzahl zahlreicher, daraufhin geprüfter Kokkenstämme nach kürzerer oder längerer Züchtung auf Serumagar zu dauerndem Wachstum auf gewöhnlichen serumfreien Nährböden zu bringen sind", sich also diesen Nährböden anpassen können. Die Gonokokken gingen erst dann auf Agar auf, wenn sie schon 4—5 Generationen hindurch auf Serumagar gezüchtet worden waren; bei einem Stamm sogar erst nach Züchtung von 62 Generationen auf Serumagar. Es bedürfen die Gonokokken also erst einer Angewöhnung an den ihnen zusagenden Serumagar, bevor sie auf dem ihnen weniger günstigen einfachen Agar gedeihen können.

Der von Wildbolz gebrauchte Nährboden besteht aus Rindfleischwasser, 0,5 Proz. NaCl, 1,0 Proz. Pepton und 1,5 Proz. Agar, Reaktion schwach alkalisch.

Obschon die Nährböden immer die gleichen Zusammensetzungen hatten, so waren die verschiedenen Agararten doch sehr ungleichwertig für das Wachstum der Gonokokken. Um auf gewöhnlichem Agar Gonokokkenkulturen zu erzielen, muß dieses bestimmte Eigenschaften haben, die wir noch nicht kennen.

Vannod erhielt auf gewöhnlichem Agar gutes Wachstum, wenn der Nährboden eine leicht alkalische Reaktion auf Lackmus hatte.

Flüssige Nährböden. All den erwähnten festen Nährböden entsprechen nach gleichen Prinzipien hergestellte flüssige Substrate, bezüglich deren Brauchbarkeit die bei der Besprechung der festen Nährmedien gemachten Bemerkungen mutatis mutandis in gleicher Weise zutreffen.

Dem Wertheimschen Serumagar entspricht eine aus 2—3 Teilen Fleischwasserbouillon und einem Teile Blutserum (Ascites, Pleuritisflüssigkeit usw.) zusammengesetzte Serumbouillon, welche wieder als der zuverlässigste und beste aller flüssigen Nährböden zu gelten hat. Auch hier kann das Wachstum noch begünstigt werden, wenn man nach Schäffer die Fleischwasserbouillon durch Milzbouillon ersetzt.

Dem v. Wassermannschen Schweineserum-Nutroseagar entspricht eine analog hergestellte Schweineserum-Nutrosebouillon, dem Thalmannschen $^2/_3$ neutralisierten Fleischwasseragar eine Bouillon von gleicher Reaktion.

Für einzelne Zwecke, speziell Züchtung der Gonokokken aus dem Blut oder dem serösen resp. serös-eitrigen Inhalt von Gelenken usw. sind kleine Modifikationen des Züchtungsverfahrens am Platze, da es in solchen Fällen natürlich darauf ankommt, möglichst viel der betreffenden Substanzen zu verimpfen, um möglichst viele Keime zu erhalten, und es andererseits erforderlich ist, das Blut usw. genügend zu verdünnen, um seine bakterizide Wirkung aufzuheben, so ist es das Zweckmäßigste, das Blut und derartige seröse oder serös-eitrige Flüssigkeit direkt mit entsprechenden Mengen (2—3 Teilen) verflüssigten Agars bei 40° C zu mischen und zu Platten auszugießen oder das Impfmaterial einfach mit der dreifachen Menge Bouillon zu vermischen. Die flüssigen Nährmedien wird man natürlich nur dann verwenden, wenn das Impfmaterial, z. B. Blut, außer Gonokokken vermutlich keine fremden Keime enthält.

Auf all den besprochenen für Gonokokkenzüchtungen brauchbaren Nährböden wachsen die Gonokokken stets am üppigsten und reichlichsten bei Luftzutritt, doch findet auch unter anaëroben Bedingungen eine geringe Entwickelung statt.

Charakteristische chemische Umsetzungen werden in den verschiedenen Nährböden durch das Wachstum der Gonokokken nicht beobachtet; in flüssigen Nährböden tritt eine leichte Säurebildung ein; von Zuckerarten wird durch den Gonococcus nur die Dextrose vergoren, Harn nicht zersetzt.

II. Temperatur.

Auch auf den besten Nährböden gedeiht der Gonococcus nur innerhalb enger Temperaturgrenzen. Unter 30° C erfolgt keine Entwickelung, und ebenso hört jedes Wachstum bei Temperaturen über 38,5—39° C auf. Das Temperaturoptimum liegt bei 36 bis 37° C.

Wertheim hat allerdings wiederholt behauptet, daß die Gonokokken noch über 40° C gut wachsen, aber diese Angaben haben keinerlei Bestätigung gefunden.

Auf frischem Ascitesagar entwickeln sich die Gonokokkenkolonien erster Generation im allgemeinen innerhalb der ersten 20—24 Stunden, doch gibt es Stämme, die erst nach 48 Stunden Kolonien gebildet haben. Jadassohn gibt an, daß das Wachstum der Kolonien meist nach 3—14 Tagen eingestellt wird. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Kolonien nach 4—5-tägigem Bestehen sich nicht mehr vergrößern. Stämme, die bereits mehrfache Passagen auf künstlichen Nährböden, z. B. Ascitesagar, durchgemacht haben, bilden meist größere Kolonien. Randkolonien auf frischen Ascitesagarplatten können die Größe eines großen Stecknadelkopfes erreichen.

III. Aussehen der Kultur.

Das makroskopische Aussehen der Gonokokkenkulturen auf Ascitesagar ist ziemlich charakteristisch; in der Regel haben die nach 24-stündigem Wachstum bei 37° C entstandenen einzelstehenden Kolonien einen Durchmesser von etwa 1 mm. Um dieses gute Wachstum zu erzielen, bedarf der Nährboden allerdings eines gewissen Feuchtigkeitsgehalts; auf bereits ausgetrocknetem Ascitesagar erfolgt wesentlich geringeres, unter Umständen auch gar kein Wachstum. Es empfiehlt sich daher nicht, die jedesmal frisch herzustellenden Ascitesagarplatten einer Trocknung im Brutschrank vor der Beschickung auszusetzen (K. Kutscher). Die Kolonien erscheinen nach 24 Stunden kreisrund, sind leicht graublau gefärbt und durchscheinend, etwas irisierend. Eigentümlich ist die zähschleimige Konsistenz der Kolonien. Sie bleiben nicht immer rund und scharf konturiert. Benachbarte Kolonien fließen nicht zusammen, sondern berühren sich nur eben, so daß der Nährboden bei reichlicher Impfung oft ein geriffeltes oder chagriniertes Aussehen erhält, welches Kiefer bei durchfallendem Licht mit „gesprungenem Eise“ verglichen hat. Nur ganz ausnahmsweise beobachtet man bei besonders üppigem Wachstum eine stärkere Formung zu Kolonien und ein Zusammenfließen zu einem grauweißen Rasen.

Bei mikroskopischer Betrachtung mit schwacher Vergrößerung zeigen die Kolonien nach 24 Stunden eine leicht gelbliche, bis gelblichbraune Färbung. In einigen Fällen haben die Kolonien ein eigentümliches mosaikartiges scholliges Gefüge, zuweilen beobachtet man an einzelnen Kolonien blasenartige Hervorwölbungen der seitlichen Partien oder der Oberfläche. Das Zentrum der Kolonien ist in der Regel buckelförmig aufgetrieben, dem Rand gegenüber ziemlich erhaben. Dieser ist scharf, fast immer eigenartig wellig und zackig begrenzt, mit oft vorgeschobener zarter Randzone (K. Kutscher).

48 Stunden alte Kolonien haben bei genügender Feuchtigkeit des Nährbodens meist einen Durchmesser von 2—3 mm erreicht. Das Zentrum ist jetzt etwas bräunlich gefärbt, die vorgeschobene unregelmäßig gebuchtete Randzone deutlich ausgesprochen. Mikroskopisch mit schwacher Vergrößerung betrachtet, zeigen die Kolonien etwas dunklere bis gelbbraune Färbung, auf der Mitte der Oberfläche findet man eigenartige kristallinische Auflagerungen, wie sie vielfach auch bei anderen Diplokokken beschrieben sind. Die zarte vorgeschobene Randzone und das oft schollige blasenförmige Gefüge der Kolonien tritt jetzt im mikroskopischen Bilde meist sehr deutlich in die Erscheinung.

Auf schräg erstarrtem Ascitesagar abgeimpfte Gonokokken bilden in 24 Stunden einen zarten durchsichtigen grauen, auf Pferdeblutagar einen grauweißen Rasen.

In der Regel gleichen die einzelnen Gonokokkenkolonien auf Ascitesagar am meisten solchen von Strepto- und Pneumokokken; nur sind die Gonokokkenkolonien meist etwas größer und haben gewöhnlich mehr Farbe, sind weniger durchscheinend und unterscheiden sich hierdurch sowie durch ihre zähe, klebrige Konsistenz oft schon makroskopisch hinreichend von jenen (Scholtz).

Flüssige Nährböden, speziell Ascitesbouillon werden nicht diffus getrübt, sondern die Gonokokken entwickeln sich zunächst an der Oberfläche der Ascitesbouillon und bilden hier nach 24—48 Stunden eine feine krümelige Schicht, welche bei leichtem Schütteln 5 bis 6 Tage nach der Impfung, aber auch spontan in Form kleiner Flocken und Krümel zu Boden sinkt. Die weitere Entwickelung hört nach dem spontanen Niederfallen der Oberflächenkultur auf, doch halten sich die Gonokokken in Ascitesbouillon noch lange entwickelungsfähig.

Die Impfung der flüssigen Nährmedien mit Gonokokken muß immer reichlich sein und das Impfmaterial ist am besten im Niveau der Flüssigkeit am Rande des Glases zu verreiben, so daß sich von hier aus die Oberflächenentwickelung entfalten kann.

IV. Mikroskopisches Verhalten der Gonokokkenkultur.

Im hängenden Tropfen einer Gonokokkenbouillonkultur findet man die Gonokokken stets in kleineren oder größeren Häufchen. Die Kokken liegen innerhalb dieser Häufchen sehr dicht aneinander und Diplokokken sind nicht deutlich zu unterscheiden. Auch bei starkem Schütteln bleiben diese Häufchen bestehen und lösen sich nicht in Kokkenpaare auf. Ebenso verhalten sich Gonokokkenaufschwemmungen von festen Nährböden. Auch hier kleben die Gonokokken fest in Haufen aneinander und es gelingt kaum, isolierte Diplokokken in der charakteristischen Kaffeebohnenform zu erhalten. Eine Eigenbewegung haben die Gonokokken nicht.

Recht charakteristisch für die Art der Entwickelung des Gonococcus sind Klatschpräparate. In jungen, nicht über 20 Stunden alten Kolonien findet man hierbei größtenteils schön geformte semmelförmige Diplokokken, während in alten Kolonien, schon solchen von 24—36 Stunden, im Zentrum reichlich Degenerationsformen auftreten, was für ein sehr schnelles Absterben des Gonococcus nach anfänglich üppiger Entwickelung spricht. Die Degenerationsformen dokumentieren sich anfangs meist in Aufquellung und ungleichmäßiger Färbung der Kokken, und bald zeigen sich nur noch schwach gefärbte, ziemlich gleichmäßig körnige Massen, in welchen Kokkenformen überhaupt nicht mehr zu erkennen sind. Am Rand solcher Kolonien, wo die Proliferation noch intensiv ist, finden sich dagegen wiederum gut tingierte Semmel- und Kaffeebohnenformen, an denen der Teilungsmodus des Gonococcus oft gut zu verfolgen ist. Entsprechende Bilder gewinnt man in Ausstrichpräparaten von Gonokokkenreinkulturen, nur liegen hier natürlich junge schöne Diplokokken und alte degenerierte Formen wild durcheinander. Diese schnelle Degeneration der Kokken, welche, wie erwähnt, bereits nach 20—24 Stunden beginnt, ist in hohem Maße charakteristisch für den Gonococcus.

Auch in der Reinkultur färben sich die „jungen" Gonokokken leicht und gut mit den gebräuchlichen Anilinfarben; am schönsten werden sie auch in der Kultur durch das Löfflersche Methylenblau tingiert.

Bei Anwendung der Gramschen Methode entfärben sich die Präparate von Gonokokkenreinkulturen schnell und präzise, wie dieses bereits bei der Färbung der Gonokokken besprochen wurde.

Mit der variablen Morphologie des Gonococcus hat sich in neuester Zeit Herzog eingehend beschäftigt, der auf dem Standpunkte steht, daß der Trachomerreger (Chlamydozoa Prowazek) aus dem Gonococcus hervorgeht. Nach Herzog, der die Entstehung der Degenerationsformen an einer 3 Tage alten Reinkultur im Ausstrichpräparat (Färbung nach Giemsa, neue Lösung 1:40, eine Stunde Färbungsdauer) verfolgte, kann man ohne weiteres die an der Peripherie gelegenen, normal großen typischen Gonokokken von einem dichten zentralen Rasen von Mikrogonokokken unterscheiden. Mit der Ausbildung eines kompakten dichten Rasens von Mikrogonokokken schwindet die kaffeebohnenartige Abplattung der Form. Die Mikrogonokokken zeigen ferner ein abweichendes chemisches und färberisches Verhalten; im Gegensatz zu der normalen tiefblauen violetten Färbung der peripheren Makrogonokokken ist der Farbenton der Mikrogonokokken ein blaßrosa violetter. Bei der Teilung der Gonokokken sollen scheinbare und echte Hantelformen entstehen.

V. Lebensfähigkeit der Gonokokken.

Sehr empfindlich ist der Erreger der Gonorrhöe gegen Austrocknung; in Eiter, der nur ganz kurze Zeit vollständig ausgetrocknet wird, erweisen sich die Gonokokken stets als abgetötet (Scholtz). Auf der Haut, an Wäsche und Gebrauchsgegenständen tritt eine vollständige Eintrocknung des Eiters natürlich nicht so schnell ein und daher kann sich der Gonococcus an Wäschestücken, die mit gonorrhoischem Eiter beschmutzt sind, einige Stunden lang lebensfähig erhalten. So beobachteten Steinschneider und Schäffer bei den der Austrocknung ausgesetzten Gonokokken eine Lebensfähigkeit bis zu höchstens 5 Stunden.

Nach Finger, Ghon und Schlagenhaufer blieben die Gonokokken im gonorrhoischen Eiter nur so lange am Leben, als derselbe nicht vollständig eingetrocknet war; in einem, aber gewiß sehr seltenen Falle gelang die Züchtung allerdings noch aus getrocknetem Eiter nach 72 Stunden.

Haberda fand, daß in Eiterflecken an Leinwand eingetrocknete Gonokokken etwa nach einer Stunde ihre Lebensfähigkeit verloren hatten, sobald vollständige Austrocknung des Eiters erfolgt war.

In feuchtem Zustande, besonders im warmen Wasser (Badewasser!) oder Urin, dem gonorrhoischer Eiter beigemischt ist, können sich Gonokokken 1—2 Stunden (Steinschneidfr & Schäffer), unter Umständen noch länger, mehr als 24 Stunden entwickelungsfähig und infektionstüchtig erhalten.

Gewöhnlich verlieren Gonokokken auch unter den günstigsten Kulturbedingungen bereits nach 8—10 Tagen ihre Lebensfähigkeit und nur bei ganz besonderer Vorsicht gelingt es, sie 2—3 Wochen und selbst länger entwickelungsfähig zu erhalten.

Ebenso sind die Gonokokken gegen Temperatureinflüsse sehr wenig widerstandsfähig. Nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Kiefer, Schäffer, Steinschneider, Finger und Scholtz wird der Gonococcus bereits durch eine Temperatur von 40—41° nach einigen Stunden abgetötet, auch wenn die Temperatur ganz allmählich ansteigt (Scholtz). Die abweichenden Angaben von Wertheim, daß der Gonococcus nicht nur bei Temperaturen von 30—40° und darüber gedeiht, sondern auch Temperaturen bis zu 42° ohne Schaden verträgt, haben keinerlei Bestätigung gefunden.

Im menschlichen Organismus wirken Temperaturerhöhungen allerdings nicht so deletär auf den Gonococcus wie in der Kultur; denn auch bei mehrtägigem annähernd konstantem Fieber von 40° und darüber geht der Gonococcus nicht vollständig zugrunde. Immerhin läßt sich auch am Menschen oft zeigen, daß die hohen Temperaturen einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum der Gonokokken haben. Bei hohem Fieber verschwindet der Ausfluß bei einer Urethralgonorrhöe gewöhnlich fast vollkommen und ferner haben Neisser-Scholtz sowohl bei Urethralgonorrhöen wie bei einer gonorrhoischen Metastase (Hautabszeß) nachweisen können, daß während des hohen Fiebers die Kulturen weit spärlicher angingen als zur Zeit normaler Temperaturen. Schließlich hat Finger gezeigt, daß bei hohem Fieber künstliche Impfungen der Harnröhre mit Gonokokken resultatlos zu verlaufen pflegen.

Niedere Temperaturen werden im allgemeinen besser vertragen, als erhöhte. Bei Zimmertemperatur blieben Gonokokken nur 2—3 Tage lebensfähig (Finger, Ghon & Schlagenhaufer). Andererseits gelang es M. Wassermann, aus der Aortenklappe eines Herzens, das 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt worden war, Gonokokken kulturell nachzuweisen.

Die Virulenz der Gonokokken auf künstlichen Nährböden bleibt ziemlich lange erhalten. Wertheim konnte noch mit einer 4 Wochen fortgezüchteten Gonokokkenreinkultur durch Uebertragung auf die menschliche Urethra eine typische Gonorrhöe erzeugen. Dasselbe gelang auch Finger, Ghon & Schlagenhaufer mit einer 5 Monate lang auf Serumagar fortgezüchteten Kultur.

Chemische Abtötungsmittel.

Wie bei anderen pathogenen Mikroorganismen hat man auch beim Gonococcus zahlreiche chemische Mittel, besonders die Antiseptica, geprüft. um festzustellen 1) wie sie auf die Gonokokken selbst, 2) wie sie auf das gonorrhoisch erkrankte Gewebe wirken. Im allgemeinen können wir sagen, daß der Gonococcus unseren gebräuchlichen Antiseptica gegenüber wenig widerstandsfähig ist.

Die Anzahl der Präparate, deren Verhalten gegenüber den Gonokokken im Versuch festgestellt worden ist, ist eine außerordentlich große. Schon bald zeigte es sich bei den therapeutischen Versuchen, daß die Silbersalze den anderen Mitteln überlegen waren.

Nach den Untersuchungen von Schäffer und Steinschneider in der Neisserschen Klinik zu Breslau läßt sich für die verschiedenen Desinfizientien in der Konzentration, in welcher sie in der Urethra Anwendung finden können, hinsichtlich ihres bakteriziden Wertes Gonokokken gegenüber folgende Tabelle aufstellen:

Namen des Mittels	Konzentration	Einwirkung durch 5 Minuten	Einwirkung durch 10 Minuten
Argentum nitricum	1 : 1000	0	0
	1 : 4000	spärlich	0
Argentamin	1 : 2000	0	0
	1 : 4000	0	0
Argonin	1 : 4000	0	0
Protargol	1½ Proz.	spärliche Kolonien	0
	¼ „	ziemlich reichlich	einzelne Kolonien
	1 „	spärlich	0
Sublimat mit Kochsalz 1 : 10	1 : 10000	einige Kolonien	1—2 Kolonien
	1 : 20000	„ „	4—5 „
Hydrargyrum oxycyanatum	1 : 3000	0	0
Kali hypermanganicum	1 : 1000	reichlich	reichlich
	1 : 2000	„	„
Zinkum sulfuricum	1 : 400	reichlich	reichlich
Ammonium sulfoichthyolicum	1 Proz.	mehrere Kolonien	1 Kolonie
	2 „	4—5 Kolonien	0
Resorcin	2 Proz.	ziemlich reichlich	wenig
	4 „	wenig	0

Relativ am wirksamsten sind also die Silbersalze. Sie haben daher in der Therapie der Gonorrhöe auch die meiste Anwendung gefunden. Zu nennen ist hier in erster Linie das Argentum nitricum, wohl das älteste und das wichtigste Silberpräparat. Bei der günstigen Wirkung der Silbersalze fällt sehr ins Gewicht, daß auch die in der Urethra sich bildenden Silbersalze in hohem Grade entwickelungshemmend auf die Gonokokken wirken; derartige Silberverbindungen bleiben aber noch viele Stunden lang nach einer Einspritzung mit Argentum nitricum oder Protargol usw. in der Urethra zurück; und speziell nach einer prolongierten Injektion findet man derartige Silberverbindungen noch 12—15 Stunden später im Urethralsekret.

Finger, Ghon & Schlagenhaufer stellten ihre Versuche in der Weise an, daß sie die zu prüfenden Lösungen 2 Minuten auf Serumagarkulturen wirken ließen. Kalium hypermanganicum (1 : 1000), Karbolsäure (bis 1 : 1000), Sublimat-Chlornatrium (bis 1 : 500), Argentum nitricum (bis 1 : 1000) brachten die Kulturen nicht zum Absterben, weil die Lösungen, wie die Autoren annehmen, sich den Weg in die tieferen Schichten der Kulturen durch Eiweißkoagulation verlegten.

Neben einfachen Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit des Gonococcus chemischen Mitteln gegenüber hat man auch versucht, die Verhältnisse des Gonococcus im Gewebe bei diesen Resistenzprüfungen möglichst genau nachzuahmen, um ihnen auf diese Weise einen größeren Wert für die Therapie beimessen zu können. Maßgebend war dabei einmal der Umstand, daß die Gewebsflüssigkeiten Eiweiß und Kochsalz enthalten, welche mit manchen Desinfizientien, z. B. Sublimat und Argentum nitricum, unlösliche Verbindungen eingehen, wodurch dieselben zum Teil unwirksam werden. Maßgebend war weiter die Tatsache, daß die Gonokokken nicht nur oberflächlich auf der Schleimhaut wuchern, sondern auch zwischen die Epithellager der Schleimhaut und manchmal sogar in die obersten Bindegewebsschichten einzudringen pflegen. So haben speziell Schäffer & Steinschneider Desinfektionsversuche mit den ange-

führten Mitteln Gonokokken gegenüber angestellt, welche in Ascitesbouillon, also einer dem Gewebssaft durchaus entsprechenden Flüssigkeit, suspendiert resp. gewachsen waren. Sie fanden, daß unter diesen Verhältnissen Desinfizientien, wie Sublimat und Argentum nitricum, welche mit Kochsalz oder Eiweiß Verbindungen eingehen, Gonokokken gegenüber eine weit geringere antiseptische Wirkung entfalteten, als bei Aufschwemmungen der Gonokokken im Wasser, und daß Argentum nitricum unter solchen Umständen von anderen Silberpräparaten, wie Argentamin, Argonin und Protargol übertroffen wurde, sofern man diejenigen Konzentrationen der Medikamente vergleicht, in welchen dieselben bei der Behandlung der Gonorrhöe Anwendung finden. Auch die in obiger Tabelle angegebenen Zahlen beziehen sich auf Versuche mit Ascitesbouillonkulturen.

Weiter sind hier die „Nährbodenverschlechterungsversuche“ zu erwähnen.

Ueberschichtete man Serumagar für 5—10 Minuten mit Lösungen von Argentum nitricum, Sublimat, Argentamin, Karbolsäure usw. in den angeführten Konzentrationen, entfernte dann das Desinficiens, spülte den Nährboden mit sterilem Wasser ab und beimpfte ihn dann mit Gonokokken, so war die nährbodenverschlechternde Wirkung in dem Versuch mit Argentum nitricum und Sublimat am meisten ausgesprochen, während die Lösungen, die mit Kochsalz und Eiweiß keine Niederschläge gaben, sich hierbei als weniger wirksam erwiesen.

Eine Reihe von Untersuchern, wie Schäffer, Finger, Casper und Scholtz, haben ferner festzustellen versucht, wie weit Lösungen der verschiedenen in der Gonorrhöetherapie zur Anwendung kommenden Antiseptica, speziell der Silbersalze, in die Tiefe der Gewebe in wirksamer Form einzudringen vermögen.

Schäffer legte zu diesem Zwecke Nieren- und Leberstücke, welche Tieren frisch exzidiert waren, für eine bestimmte Zeit in die betreffenden Lösungen (Argentum nitricum und Argentamin), fertigte sodann Schnitte an, schwärzte das in ihnen enthaltene Silber am Licht und ermittelte auf diese Weise, wie weit die Silberlösung in das Gewebe eingedrungen war. Es ergab sich, daß unter diesen Umständen das Argentamin in der Tat eine weit größere Tiefenwirkung entfaltete als das Argentum nitricum, welches sich dadurch, daß es mit dem Kochsalz und Eiweiß unlösliche Verbindungen eingeht, gewissermaßen selbst den Weg in die Tiefe verlegt. Natürlich können diese Versuche nicht ohne weiteres auf die lebende Schleimhaut übertragen werden.

Aber auch am lebenden Tiere, an der Urethra und den Conjunctiven wurden Versuche angestellt, um über die Wirkung der antigonorrhoischen Mittel ins klare zu kommen (Finger, Casper, Lohnstein, Wildbolz).

Casper und Finger haben die Tiefenwirkung des Argentum nitricum an der Urethralschleimhaut des Hundes in vivo festzustellen versucht.

Sie injizierten Hunden in die Urethra 2-proz. Argentumlösung und stellten dann in gleicher Weise wie Schäffer an Schnitten der Urethra mikroskopisch fest, daß das Medikament bei dieser Versuchsanordnung nicht nur bis in die untersten Epithellagen, sondern bisweilen (Casper) sogar bis in die oberflächlichsten Schichten

des Bindegewebes einzudringen vermochten. Doch handelt es sich dabei um Lösungen, die schon direkt ätzend wirken und bei der Behandlung der akuten Gonorrhöe des Mannes kommt das Argentum nitricum nur in etwa 50—100mal schwächerer Konzentration zur Anwendung. Große therapeutische Schlüsse können aus diesen Versuchen also nicht gezogen werden.

Schließlich hat Scholtz in der Breslauer Klinik an Patienten mit frischer Gonorrhöe in folgender Weise Versuche über die Tiefenwirkung der therapeutisch wichtigsten Antigonorrhoica angestellt. Patienten mit akuter Gonorrhöe machten in der üblichen Weise eine Injektion mit dem betreffenden Mittel (Protargol 1—3 Proz., Argentum nitricum und Argentamin 1—3000 usw.) und ließen die Lösung 20—30 Minuten in der Harnröhre. Nach Herauslassen der Einspritzung und vorsichtigem Ausspülen der Urethra zur Beseitigung der noch zurückgebliebenen Reste des Medikamentes wurden nun mittels einer Oese oder eines kleinen Löffels vorsichtig die oberflächlichen Lagen des Schleimhautepithels abgeschabt und das so gewonnene Material zur Hälfte mikroskopisch untersucht, zur Hälfte kulturell verarbeitet. Fand man in dem mikroskopisch untersuchten Teil mehr oder weniger reichlich Gonokokken, während die Kulturen vollständig oder nahezu steril blieben, so konnte man annehmen, daß die mikroskopisch nachweisbaren Gonokokken durch das eingespritzte Medikament größtenteils abgetötet worden waren, zumal Gonokokkenkulturen aus gewöhnlichem gonokokkenhaltigen Eiter nie fehlschlagen, selbst wenn Gonokokken mikroskopisch nur ganz spärlich nachweisbar sind. Diese Versuche ergaben jedenfalls so viel, daß auch die günstigsten Silberpräparate (Protargol) in der Konzentration, in der wir sie in der Harnröhre anwenden können, doch nur die oberflächlich auf der Schleimhaut gelegenen Gonokokken schnell und sicher abzutöten vermögen, während die Medikamente innerhalb der Epithelschichten der Schleimhaut offenbar nur noch eine entwickelungshemmende Wirkung entfalten können. Damit stimmen ja auch die klinischen Beobachtungen völlig überein, die täglich zeigen, daß auch nach einigen möglichst kräftig wirkenden antibakteriellen Injektionen nur die Wucherung der Gonokokken nachläßt und sie daher in den Eiterpräparaten nicht mehr nachgewiesen werden können, in der Tiefe dagegen stets noch entwickelungsfähige Gonokokken vorhanden sind, die, wie dies Jadassohn treffend ausgedrückt hat, durch möglichst häufig wiederholte und lang fortgesetzte Injektionen gewissermaßen ausgehungert werden müssen.

Diagnose der Gonorrhöe.

Pseudogonokokken. Differentialdiagnose zwischen Gonokokken und Meningokokken.

Wenn es sich um eine frische gonorrhoische Entzündung der Genitalschleimhaut handelt, so gestaltet sich die Diagnose im allgemeinen einfach. Außer den Gonokokken sind bei der akuten Gonorrhöe der Schleimhaut des Urogenitalapparates im Sekret gewöhnlich gar keine oder nur eine verschwindend geringe Anzahl Bakterien vorhanden. Das mikroskopische Bild, die charakteristische Lagerung der Kokken in Form von Häufchen innerhalb der Eiter-

körperchen, die typische kaffeebohnen- oder semmelförmige Gestalt, die große Menge der mit ihnen angefüllten Leukocyten, die schnelle zuverlässige Entfärbung nach der Gramschen Methode genügt allein, um die Diagnose Gonorrhöe zu stellen. Wo dieser typische mikroskopische Befund vorhanden ist, ist eine kulturelle Kontrolle überflüssig; sie erübrigt sich auch in forensischen Fällen (Neisser, Scholtz, Finger, K. Kutscher, Haberda). Denn mikroskopische Untersuchung und Kulturverfahren haben bisher noch immer bei solch typischem Befunde übereingestimmt (K. Kutscher).

Nur v. Zeissl will für gerichtliche Fälle auch bei Vorhandensein charakteristisch gelagerter Gonokokken im mikroskopischen Ausstrichpräparat stets das Kulturverfahren herangezogen wissen.

Eine sichere Diagnose durch die mikroskopische Untersuchung allein bei Vorhandensein typischer Kokken kann nur in den Fällen gestellt werden, wo es sich um Genitalsekret handelt, bei allen extragenitalen gonorrhoischen Affektionen kommen andere differentialdiagnostische Momente für die Beurteilung des Befundes in Betracht, von denen weiter unten die Rede sein wird.

Ein gonorrhoischer Prozeß bei akuter Entzündung der Genitalschleimhaut kann ausgeschlossen werden, wenn bei wiederholter Untersuchung die charakteristischen Kokken in Ausstrichpräparaten nicht nachzuweisen sind.

Bei der Untersuchung von Sekreten chronischer Gonorrhöen ist es vorteilhaft, sich erst mit schwacher Vergrößerung die eitrigen Stellen des Präparates, nach Neuberger speziell die alveolären Drüsenausgüsse, aufzusuchen, da sich hier noch am ehesten Gonokokken finden werden. In den Fällen, in denen dieses Vorgehen jedoch nicht zum Ziele führt, müssen wir dann die sogenannten Provokationsverfahren anwenden, welche den Zweck verfolgen, einmal in der Tiefe der Drüsen sitzende Gonokokken rein mechanisch an die Oberfläche zu bringen, und ferner durch die der Reizung folgende Hyperämie und seröse Durchtränkung der Schleimhäute, welche eine Verbesserung des Nährbodens bewirken sollen, gewissermaßen abgekapselte oder latente Gonokokkenherde zu neuer Wucherung anzuregen.

Die Methoden der Provokation bestehen einmal in Injektionen chemisch reizender Mittel, und ferner in mechanischer Expression und Reizung der Schleimhäute und können hier nicht näher beschrieben werden (vgl. die Arbeiten von Neisser, Jadassohn, Scholtz u. a.). Jedenfalls gelingt es bei sachgemäßer Anwendung des Provokationsverfahrens, verbunden mit eingehender mikroskopischer Untersuchung, mit vollkommen genügender Sicherheit im Einzelfalle festzustellen, ob eine Urethritis gonorrhoisch und demnach infektiös ist. Dieses haben am überzeugendsten die Resultate von Neisser, Touton, Löwenhardt, Scholtz u. a. bei der Frage des Ehekonsenses dargetan.

Jedoch kann die Beurteilung der Befunde bei chronischer Gonorrhöe schwierig werden, wenn nur vereinzelt liegende gramnegative Diplokokken im Ausstrichpräparat zu finden sind, was häufig der Fall ist. Hier genügt das mikroskopische Bild, auch wenn die Gestalt der sich vorfindenden Kokken denen der Tripperkokken noch so

ähnlich ist, zur Stellung einer Diagnose nicht; denn durch die Untersuchungen verschiedener Autoren ist das Vorkommen gonokokkenähnlicher gramnegativer Diplokokken in dem normalen männlichen und weiblichen Genitaltractus festgestellt.

K. Kutscher hat 67 Fälle von chronischer Gonorrhöe auf das Vorkommen gonokokkenähnlicher gramnegativer Diplokokken mikroskopisch und kulturell untersucht; das Sekret entstammte 8mal der Vagina, 47mal der Urethra, 4mal der Cervix, 1mal der Bartholinischen Drüse, 1mal einem paraurethralen Gange, 5mal der Prostata und 1mal der Cowperschen Drüse. In den 67 verschiedenen Proben fand sich mikroskopisch nur 1mal in der weiblichen Urethra ein den Gonokokken ähnlicher gramnegativer Diplococcus, der sich jedoch wesentlich langsamer als der typische Coccus entfärbte, extracellulär gelegen war, und dessen einzelne Exemplare stets grampositiv blieben. Dagegen fanden sich in 44 Fällen (= 65,4 Proz.) hauptsächlich in der weiblichen Urethra, zum Teil aber auch in der männlichen Urethra, die von verschiedenen Seiten beschriebenen kurzen gramnegativen Diplobacillen. Ihre Involutionsformen können leicht mit freiliegenden Gonokokken verwechselt werden.

Steinschneider & Galewsky fanden unter 86 Fällen 4mal (= 4,65 Proz.) gramnegative gonokokkenähnliche Diplokokken in der männlichen Urethra, die aber stets extracellulär gelagert waren.

v. Hofmann wies unter 62 Fällen 2mal gramnegative gonokokkenähnliche Diplokokken, 1mal gramnegative Kokken in Kettenform und 3mal gramnegative Staphylokokken nach. In 24 gesunden männlichen Harnröhren fand Pfeiffer 1mal einen gramnegativen Diplococcus.

Dreyer, Noguès & Wassermann, Johnston, v. Zeissl haben ähnliche Mikroorganismen aus Urethritiden gezüchtet. Baermann konnte durch das Kulturverfahren einen gonococcusähnlichen Diplococcus in 12 Fällen aus dem Sekret der Cervix gewinnen. Derselbe Coccus befand sich im Rectalsekret eines Mannes, bei dem auf Grund eines mikroskopischen Präparates die Diagnose Gonorrhöe irrtümlicherweise gestellt worden war.

Wenn bei dem Vorhandensein der erwähnten gramnegativen Diplokokken die charakteristischen Unterscheidungsmerkmale, typische Lagerung in den Leukocyten und die Häufchenbildung fehlen, so läßt sich eine sichere Diagnose durch das Ausstrichpräparat allein nicht stellen. Zwar liegen Mitteilungen verschiedener Untersucher vor, die über intracelluläre Lagerung dieser saprophytischen Diplokokken berichtet haben; in diesen seltenen Fällen unterschieden sich die Kokken jedoch durch andere Merkmale, Form und Färbbarkeit, von den Gonokokken.

Ein gramnegativer Diplococcus, der nach einigen neueren Beobachtungen unter Umständen auch für das aus dem männlichen Genitaltractus gewonnene Sekret in Frage kommen könnte, ist allerdings der Meningococcus. Seine Unterscheidung vom Gonococcus lediglich auf Grund des mikroskopischen Ausstrichpräparates ist infolge seiner ebenfalls intracellulären Lagerung mit Häufchenbildung und Kaffeebohnenform nicht möglich. Der Meningococcus konnte bereits mehrere Male in Beziehungen zu pathologischen Prozessen des Genitalapparates gebracht werden.

Schottmüller beobachtete mehrfach eine Epididymitis als Komplikation einer Meningitis cerebrospinalis.

Reutter hat über einen Fall von Cerebrospinalmeningitis mit Periorchitis purulenta berichtet. Sowohl aus der Lumbalflüssigkeit als auch aus dem Eiter der Hoden des 19-jährigen Mannes konnte von ihm der Meningococcus gezüchtet werden.

Zu einer Meningokokkeninfektion der Samenblase von einer Erkrankung der Leptomeningen auf hämatogenem Wege war es bei einem 18-jährigen jungen Manne gekommen, über den Pick berichtet. Die genaue bakteriologische Untersuchung ergab, daß es sich bei der eitrigen Spermatocystitis, die ja gewöhnlich durch den Gonococcus verursacht wird, tatsächlich um eine Metastase des Meningococcus gehandelt hatte. Im ganzen übrigen Genitaltractus fand sich nichts, was auf einen akuten oder abgelaufenen gonorrhoischen Prozeß hingewiesen hätte. Nach den Versuchen Zupniks, der auf die Urethra gesunder Personen Meningokokken impfte, ist der Erreger der Cerebrospinalmeningitis nicht imstande, eine eitrige Entzündung der Urethralschleimhaut hervorzurufen.

Für die Differentialdiagnose kommen einerseits Fälle von übertragbarer Genickstarre mit Komplikationen von seiten des Genitaltractus, andererseits die Fälle in Betracht, wo das Zentralnervensystem und seine Häute an einer gonorrhoischen Allgemeininfektion beteiligt sind. Es kann aber auch die Möglichkeit vorliegen, daß gleichzeitig eine Meningitis cerebrospinalis und eine Gonorrhöe besteht. Wenn in solchen Fällen eine Allgemeinerkrankung mit Endocarditis und Gelenkaffektionen hinzukommt, so kann die Differentialdiagnose zwischen Gonokokken und Meningokokken erforderlich werden (Rothe). (Ueber die kulturelle Differentialdiagnose siehe weiter unten.)

Eine wichtige Frage bleibt noch zu erörtern, welches diagnostische Verfahren in den Fällen chronischer Gonorrhöe mehr leistet, die wiederholte mikroskopische Untersuchung oder das Kulturverfahren auf einem sicheren Nährboden.

Verschiedene Untersucher, wie Czaplewski, F. Meyer, Jeckstadt, Scholtz, K. Kutscher sprechen sich bis zu einem gewissen Grade für die Ueberlegenheit des Kulturverfahrens aus.

K. Kutscher hat bei der vergleichenden mikroskopischen und kulturellen Prüfung von 67 Fällen folgende Resultate erhalten: In 28 = 41,8 Proz. der Fälle war das Züchtungsergebnis auf Ascitesagar positiv, in 25 Fällen = 37,3 Proz. konnte die Diagnose durch die mikroskopische Untersuchung gestellt werden. In 50 Fällen zeigte sich das Kulturverfahren der mikroskopischen Untersuchung überlegen; dagegen war es zweimal negativ, wo durch das Ausstrichpräparat mit Sicherheit Gonokokken diagnostiziert werden konnten. Ueberhaupt konnten bei den 67 Fällen von chronischer Gonorrhöe 30mal = 44,8 Proz. die Gonokokken sicher festgestellt werden.

F. Meyer hatte bei 90 Fällen chronischer Gonorrhöe höhere positive Resultate beim Kulturverfahren; denn 58mal stimmte mikroskopische und kulturelle Untersuchung genau überein; in den übrigen 32 Fällen ergab das Kulturverfahren 28 positive Resultate bei negativer mikroskopischer Untersuchung. 3mal waren Gonokokken im Ausstrichpräparat vorhanden, wo die Kultur versagte.

Die höheren positiven Ergebnisse Meyers beim Kulturverfahren führt Kutscher darauf zurück, daß dieser seine Kranken öfter untersuchen konnte. In derselben Lage war Steinschneider, der eine Reihe von Vaginalgonorrhöen bei Kindern untersuchte. Baermanns Resultate stimmen ungefähr mit denen Kutschers überein. Ströhmberg will bei 100 Proz. der Prostituierten durch das Kulturverfahren auf Thalmannschem Agar Gonokokken nachgewiesen haben, ein Resultat, das von den meisten Untersuchern mit Recht bezweifelt wird.

Jadassohns Standpunkt ist folgender: „Für die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Fälle reicht zur Diagnose die mikroskopische Untersuchung, eventuell mit Gramscher Färbung, aus. Bei außergewöhnlichen Lokalisationen, bei ganz besonders wichtigen Fällen ist auch bei positivem mikroskopischen Befunde die kulturelle Untersuchung als Ergänzung erwünscht. Versagt das Mikroskop, so ist die Kultur um so notwendiger, je größer aus klinischen Gründen der Verdacht und je wichtiger die definitive Entscheidung ist (Ehekonsens, forensische Fälle), doch darf ein negativer Kulturbefund nie dazu führen, daß man weniger häufig und genau mikroskopisch untersucht."

Was die Verifikation der Gonokokken bei der diagnostischen Kultur angeht, so bin ich mit Jadassohn der Ansicht, daß sie für den Geübten nicht schwer ist. Wo spärliche Gonokokken- neben zahlreichen anderen Bakterienkolonien gewachsen sind, darf man sich jedoch nicht mit dem makroskopischen Bilde begnügen, sondern muß die fraglichen Kolonien auf die wesentlichsten Charakteristika der Gonokokken untersuchen. Als solche kommen in Betracht: die Form der Kokken, die Bildung der Degenerationsformen, die sichere Entfärbung nach Gram. Gute Dienste leistet die Betrachtung der Kolonien mit der Lupe; dadurch lassen sich Gonokokken- von anderen Bakterienkolonien leicht unterscheiden, während bei makroskopischer Betrachtung Verwechselungen möglich sind. Irreführend ist zuweilen die atypische weiße oder gelbliche Verfärbung der Kolonien, die gewöhnlich eine graublaue Farbe zeigen sollen.

Sehr schwierig kann die Differentialdiagnose bei extragenitalen gonorrhoischen Schleimhauterkrankungen, wie z. B. bei der blennorrhoischen Conjunctivitis, sein, da im Sekret der Conjunctiven außer den Gonokokken von ihnen mikroskopisch schwer unterscheidbare gramnegative Diplokokken öfter vorkommen (Abelsdorf, Neumann, Krukenberg, Urbahn, Axenfeld, Morax, Brons).

Außerdem können, wie aus den neueren Untersuchungen über die epidemische Cerebrospinalmeningitis bekannt geworden ist, aus dem Nasenrachenraum durch den Tränennasenkanal verschiedene Arten gramnegativer gonokokkenähnlicher Diplokokken (verschiedene Flavusarten, Diplococcus siccus, cinereus) in den Bindehautsack einwandern (Kutscher); auch der Micrococcus catarrhalis ist zuweilen auf der Conjunctivalschleimhaut anzutreffen.

Die Untersuchungen von Schmitt, Thomsen, Robinson, Brons lassen keinen Zweifel darüber, daß auch der vom Gonococcus mikroskopisch nicht zu unterscheidende Meningococcus im Sekret der Bindehaut vorkommen kann. Die mikroskopische Diagnose wird in diesen Fällen dadurch erschwert oder geradezu unmöglich, daß der Meningococcus und der Micrococcus catarrhalis bei katarrhalischen Entzündungen der Conjunctivalschleim-

haut auch innerhalb der Leukocyten gelagert liegen. Wenn in solchen Fällen die gonorrhoische Aetiologie der Bindehauterkrankung durch das Bestehen einer Genitalgonorrhöe nicht sichergestellt werden kann, kann das Kulturverfahren nicht entbehrt werden (Kutscher).

Auch bei den Fällen von gonorrhoischer Allgemeinerkrankung darf man sich mit dem Ausstrichpräparat nicht begnügen, sondern muß die Kokken verifizieren. Gerade bei den Allgemeinerkrankungen ist zu beachten, daß der Erreger der epidemischen Genickstarre ähnliche Krankheitsbilder wie der Gonococcus, nämlich Endocarditis, Gelenkaffektionen, die öfter unter septisch-pyämischen Erscheinungen verlaufen, hervorrufen kann. Nach Kutscher geht die Uebereinstimmung des klinischen Bildes gonorrhoischer und durch den Meningococcus hervorgerufener septischer Metastasen sogar außerordentlich weit. Die Aehnlichkeit der klinischen Erscheinungen der Meningokokken- und Gonokokkensepsis wird dadurch noch größer, daß zuweilen die Symptome der Meningitis fehlen können.

Marcovich und Jacobitz haben über derartige Fälle berichtet. Schottmüller sah eine ulzeröse Endocarditis infolge Meningokokkeninfektion ohne Meningitis. Prochaska, Josselin de Jong beschrieben Hirnhautentzündungen als Komplikation der gonorrhoischen Infektion.

Zu erwähnen ist ferner noch der Micrococcus catarrhalis, der seltener Allgemeininfektionen macht, häufiger dagegen bei Lungenerkrankungen der Kinder (akute Bronchitis und Bronchopneumonie, Frosch & Kolle, Ghon & Pfeiffer) differentialdiagnostisch in Betracht kommen kann. Er kann nur durch das Kulturverfahren vom Gonococcus sicher unterschieden werden.

Hier seien noch einige Bemerkungen über die kulturelle Differentialdiagnose zwischen Gonokokken und Meningokokken angeführt. Als Nährboden, auf dem beide etwa gleich gut gedeihen, ist schwach alkalischer Ascitesagar zu empfehlen. Hierauf wachsen die Meningokokken wesentlich üppiger als die Gonokokken. Nach 24 Stunden haben die Meningokokkenkolonien bei 37° im Durchschnitt bereits einen Durchmesser von 2—3 mm, die Kolonien der Gonokokken höchstens einen solchen von 1—1,5 mm erreicht; bei mikroskopischer Betrachtung der Kolonien mit schwacher Vergrößerung lassen die Gonokokkenkolonien fast ausnahmslos den gezackten Rand und die oft vorgeschobene Randzone erkennen. Sie zeigen stets ein deutlich erhabenes Zentrum. Die Kolonien der Meningokokken sehen wie flache homogene Scheiben aus, in der Regel mit glattem, selten ganz leicht gewelltem, niemals gezacktem Rande (Kutscher). Die leicht gelbe bis gelbbraune Farbe haben beide gemeinsam.

Als ein sicheres und dabei sehr einfaches kulturelles Unterscheidungsmerkmal zwischen dem Gonococcus und Meningococcus, den beiden wichtigsten Repräsentanten aus der Gruppe der gramnegativen Diplokokken, hat Rothe ihr Verhalten der Maltose gegenüber angegeben. Auf dem Zuckerlackmusascitesagar (nach v. Lingelsheim) unterscheiden sie sich dadurch, daß Gonokokken nur Dextrose, Meningokokken dagegen Dextrose und Maltose vergären.

K. Kutscher konnte die Rotheschen Angaben bei 28 frisch gezüchteten Gonokokkenstämmen bestätigen.

Diese kulturellen Merkmale genügen für die Differentialdiagnose zwischen den beiden Kokkenarten; Agglutination oder Komplementbindung heranzuziehen, ist nicht notwendig (Kutscher).

Der Micrococcus catarrhalis und die anderen ihm nahestehenden gramnegativen Diplokokken des Nasenrachenraumes, Flavus, Cinereus, Siccus, die bei der Untersuchung von Bindehaut- oder Nasensekret differentialdiagnostisch eine Rolle spielen können, sind schon kulturell durch das deutlich verschiedene Aussehen der Kolonien, durch die Reaktion der verschiedenen Zuckerarten von den Gonokokken leicht zu trennen (K. Kutscher).

Tierversuche, Toxine.

Die zahlreichen von verschiedenen Untersuchern bis in die letzte Zeit angestellten Experimente, bei Versuchstieren eine echte, der menschlichen Erkrankung ähnliche gonorrhoische Infektion zu erzeugen, haben bisher stets ein negatives Resultat gehabt. Weder bei der Verimpfung auf die Urethral- noch auf die Conjunctivalschleimhaut kommt es beim Tier zu einer nennenswerten Vermehrung der Gonokokken, zu einem aktiven Eindringen in die Gewebe und einer durch die Lebensäußerung der Gonokokken bedingten pathogenen Wirkung. Infektiös im Sinne, daß die den Tieren einverleibten Gonokokken sich vermehren und infizierend wirken können, ist der Gonococcus im allgemeinen nicht, wohl aber kann er eine toxische Wirkung bei geeigneter Applikation ausüben. Versuche, die Jos. Koch & Sieskind bei jungen Kaninchen, Hunden und Affen anstellten, denen große Mengen gonorrhoischen Eiters auf die verschiedenen Schleimhäute gebracht wurden, sind ebenso fehlgeschlagen, wie die Experimente früherer Untersucher (Neisser, Leistikow, Krause, Bumm). Die Angaben Hellers, der bei sehr jungen Kaninchen eine Ophthalmoblennorrhöe erzeugt haben will, sind nicht bestätigt worden (Nicolaysen, de Christmas, Schäffer u. a.). Jadassohn hatte sich schon vorher vergebens bemüht, an neugeborenen Ratten einen gonorrhoischen Prozeß der Augenbindehaut hervorzurufen.

Eine besondere Bedeutung können die Versuche Wertheims beanspruchen, weil sie zuerst gezeigt haben, daß der Gonococcus unter Umständen auch infektiös wirken kann. Brachte er z. B. weißen Mäusen Serumagar, auf dem Gonokokken gewachsen waren, in die Bauchhöhle, so ließ sich bei diesen Tieren eine akute Peritonitis erzeugen. In dem serös-eitrigen Belag des Peritoneums fanden sich virulente Gonokokken. Nicolaysen, der zweitägige, in sterilem Wasser aufgeschwemmte Serumagarkulturen Mäusen und Meerschweinchen intraperitoneal einspritzte, hatte im ganzen ziemlich konstante Erfolge, $^2/_3$ der derartig behandelten Tiere waren nach 24 Stunden tot. Im Peritoneum war entweder kein oder ein äußerst unbedeutendes klares Exsudat. Deckglaspräparate vom Peritonealexsudat zeigten spärliche Rundzellen und wechselnde Mengen von Gonokokken teils frei, teils in Rundzellen eingeschlossen. Aus dem Peritonealexsudat der Mäuse konnten Reinkulturen von Gonokokken gewonnen werden, ausnahmsweise auch eine spärliche Kultur aus dem Herzblute, niemals aus der Milz.

Meerschweinchen verhielten sich in derselben Weise. Beim Eintritt des Todes ließen sich Kulturen von Gonokokken aus dem Peri-

toneum gewinnen, doch hatte Nicolaysen den Eindruck, daß sich die Kokken nicht vermehrt hatten. Ausnahmsweise gelang es ihm, auch bei den Meerschweinchen aus dem Herzblut die Gonokokken zu züchten. Eine Steigerung der Virulenz durch wiederholte Tierpassagen konnte Nicolaysen nicht feststellen. Daß es zuweilen auch im Meerschweinchenkörper zu einer Vermehrung und Allgemeininfektion der Gonokokken kommt, zeigt ein Versuch von Wildbolz. Er injizierte eine 35 Tage alte Serumbouillonkultur, in der nur noch ganz vereinzelte Gonokokken in Involutionsformen vorhanden waren, einem Meerschweinchen intraperitoneal und fand bei diesem Tier massenhaft Gonokokken im Herzblut. Ebenso konnten andere Autoren (Jundell, Morax, Scholtz) die Gonokokken im Herzblut intraperitoneal geimpfter Tiere nachweisen.

Scholtz stellt fest, daß nur bei reichlicher Einimpfung von Gonokokken bisweilen eine leichte Vermehrung und selbst eine Verschleppung in andere Organe nachgewiesen worden sei. Die geringe Vermehrung der Keime finde wahrscheinlich nur in der Agone oder nach dem Tode des Tieres statt und die Verschleppung der Gonokokken in andere Organe sei vielleicht nur passiv durch die Leukocyten verursacht.

Auf Grund dieser Befunde läßt sich sagen, daß die Gonokokken hin und wieder vom Peritoneum aus auch einmal in das Blut eindringen können. Im allgemeinen bleiben sie jedoch lokal. Wertheim konnte allerdings das Eindringen der Gonokokken vom entzündeten Peritoneum in die Muskulatur bei Mäusen verfolgen.

Nach intrapleuraler oder intrapericardialer Injektion bekam Jundell bei Kaninchen und Meerschweinchen käsige Beläge. Pizzini erzeugte bei Kaninchen eine Pleuritis von sero-fibrinösem Charakter, an der die Tiere drei Tage nach der intrapleuralen Injektion zugrunde gingen.

Injektionen von Gonokokken ins Unterhautzellgewebe verlaufen durchweg resultatlos (Jundell, Jos. Koch); man erhält auch keine stärkere Entzündung, wenn, wie es Steinschneider & Schäffer taten, den Tieren mit Gonokokkenkulturen getränkte Seidenfäden ins Unterhautzellgewebe implantiert werden.

Finger, Ghon & Schlagenhaufer, sowie Nicolaysen ist es zwar gelungen, in Gelenken von Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden Entzündungen hervorzurufen, Gonokokken waren jedoch im Gelenkexsudat nicht zu finden.

Die pathogene Wirkung des Gonococcus auf die Versuchstiere und die menschlichen Gewebe ist zum größten Teil auf Toxine zurückzuführen, die sich in den Gonokokkenkulturen nachweisen lassen. Nur wenige Untersucher vertreten die Ansicht, daß der Gonococcus in den flüssigen Nährsubstraten ein echtes Toxin bildet; die Mehrzahl stimmt darin überein, daß das spezifische Gift in den Leibern der Gonokokken selbst enthalten ist. Es geht in das umgebende Nährsubstrat nur dann über, wenn Gonokokken zum Absterben und ihre Leiber somit zum Auslaugen kommen (A. v. Wassermann, Nicolaysen, Finger, Ghon & Schlagenhaufer, Scholtz, Wildbolz u. a.). Die giftigen Stoffe der Gonokokken sind also Endotoxine.

Die Annahme einiger Untersucher (de Christmas), daß in den Filtraten echte Toxine vorhanden sind, findet wohl darin ihre Erklärung, daß der Gonococcus in den Kulturen außerordentlich schnell

abstirbt und aufgelöst wird, so daß die in ihm enthaltenen Giftstoffe naturgemäß auch in Filtraten von Serumbouillonkulturen, welche erst 24 Stunden alt sind, bereits gefunden werden müssen. Nicolaysen hat das in den Gonokokkenleibern enthaltene Gift durch Trocknen und Verreiben der Gonokokken auch in trockener konzentrierter Form dargestellt und dabei gefunden, daß die Dosis letalis minima des trocknen Giftes für Mäuse 0,01 g beträgt.

Die Giftstoffe des Gonococcus vertragen höhere Temperaturen ziemlich gut, und selbst beim Erhitzen auf 100° verlieren sie erst nach längerer Zeit ihre Wirksamkeit.

Die in den Gonokokkenkulturen enthaltenen Giftstoffe sind imstande, auf den Organismus von Tieren, besonders Meerschweinchen, Mäusen, Kaninchen und Ziegen einigermaßen charakteristisch zu wirken. Allerdings bedarf es stets relativ großer Mengen dieser Giftstoffe, um einen Effekt zu erzielen. Meerschweinchen sterben nach intraperitonealer Einspritzung von 5—10 ccm üppiger Bouillonkulturen oder Aufschwemmung von Serumagarkulturen nach anfänglicher Temperaturerhöhung oder bei sehr hohen Dosen unter baldigem Temperaturabfall innerhalb von 20—36 Stunden. Aehnlich verhalten sich Mäuse bei Dosen von $^1/_2$—1 ccm Serumbouillonkultur, und in ähnlicher Weise — wenn auch nicht so prompt — reagieren Kaninchen bei intravenöser oder intraperitonealer Injektion. Bei subkutaner Einspritzung bilden sich bei Kaninchen bisweilen mehr oder weniger ausgesprochene Infiltrate, welche in den nächsten Tagen zu einer leichten Nekrose oder Abszedierung an dieser Stelle führen können.

Bei Injektion nicht tödlicher Dosen beobachtet man besonders bei Kaninchen — nach de Christmas auch bei Ziegen — Temperaturerhöhungen und Gewichtsabnahme. Doch ist der Verlauf beider nach den Untersuchungen von Scholtz nicht so charakteristisch, wie dieses von de Christmas angegeben wurde (vgl. Schäffer, Nicolaysen, v. Wassermann, de Christmas, R. Scholtz). Andere charakteristische Krankheitserscheinungen werden gewöhnlich nicht beobachtet und die Angaben von Moltschanoff, daß Meerschweinchen und Mäuse bestimmte Nervensymptome nach Gonokokkenimpfung zeigen sollten, haben bisher keine Bestätigung gefunden.

Die Giftstoffe wirken nicht nur auf Tiere, sondern rufen auch beim Menschen charakteristische Erscheinungen hervor. Bei subkutanen Injektionen der Giftstoffe beobachtete Wertheim an der Injektionsstelle erysipelartige Rötung und Schwellung, und v. Wassermann konstatierte dabei mäßige Temperatursteigerungen mit mehr oder weniger ausgesprochenen Glieder- und Muskelschmerzen.

Bumm und Steinschneider sahen dagegen derartige Injektionen völlig symptomlos verlaufen.

Injektionen des Giftstoffes in die Urethra rufen nach den Beobachtungen von Kraus & Grosz, Schäffer, Scholtz und de Christmas nach 6—12 Stunden eine mäßige eitrige Sekretion hervor, die spätestens nach 24—48 Stunden wieder verschwunden ist. Doch tritt eine derartige Eiterung auch nach Einspritzung anderer abgetöteter Bakterienkulturen, z. B. Staphylokokken, Colibacillen usw. auf und ist für den Gonococcus mithin keine spezifische (Kraus & Grosz, Scholtz). (Weiteres siehe bei Bruck, Immunität bei Gonorrhöe, dieses Handbuch.)

Die Histologie des gonorrhoischen Schleimhautprozesses.

Ueber die histologischen Veränderungen der Schleimhäute, die durch die Wucherung des Gonococcus hervorgerufen werden, sind wir im allgemeinen gut unterrichtet. Die ersten und wichtigsten Befunde verdanken wir Bumm, der seine Untersuchungen an der Bindehaut des Auges angestellt hat, während Finger die Verhältnisse an der künstlich infizierten Urethra studierte. Es liegen weiter Befunde vor über Urethritiden (Dinkler und Councilman), über die Histologie der paraurethralen und präputialen Gänge von Touton, Pick, Jadassohn u. a.; weiter sind hier zu nennen die Untersuchungen von Wertheim u. a. über die gonorrhoischen Erkrankungen des Uterus und seiner Adnexe (Schridde).

Bei der Erkrankung der Schleimhäute findet die Wucherung der Gonokokken wesentlich auf der Schleimhaut, die sie rasenartig überziehen, und zwischen den Epithellagern statt. Doch kommt es nach den Untersuchungen von Bumm und Finger im Verlauf der Erkrankung fast regelmäßig auch zu einem Eindringen der Gonokokken in die obersten Schichten des submukösen Bindegewebes. Allerdings handelte es sich bei den Versuchen von Finger um Gewebe von dekrepiden moribunden Personen, deren Gewebe sehr wohl dem Eindringen der Gonokokken einen geringeren Widerstand entgegensetzen können, als dies bei gesunden Männern der Fall sein dürfte. Auch die Befunde von Bumm, die sich zudem nur auf die Conjunctiven von Neugeborenen beziehen, haben keine allgemeine Bestätigung gefunden.

Die ursprüngliche Ansicht, daß der Gonococcus nur auf Schleimhäuten mit Zylinderepithel vegetieren könne, hat man nach den Untersuchungen von Jadassohn, Touton, Dinkler aufgeben müssen, nachdem sie gezeigt hatten, daß auch mit Pflasterepithel ausgestattete Schleimhäute einen Ansiedelungsort für die Gonokokken bilden können. Richtig ist jedoch ohne Zweifel die Ansicht Jadassohns, daß diese Grunddifferenz im Bau der Schleimhäute für die Entwickelung des gonorrhoischen Prozesses von Bedeutung ist.

Sobald die Gonokokken auf der Schleimhaut der Urethra festen Fuß gefaßt haben, kommt es durch ihre Lebenstätigkeit und die Wirkung ihrer Giftstoffe zu einer starken Erweiterung und serösen Durchtränkung des Gewebes sowie einer reichlichen Auswanderung von polynukleären neutrophilen Leukocyten, die sich zwischen den Epithelzellen hindurchzwängen und sich im Lumen in reichlicher Weise ansammeln. Gleichzeitig findet auch in den obersten Schichten des submukösen Gewebes eine starke Infiltration von polynukleären, mononukleären Leukocyten und Plasmazellen statt.

Durch das Hineinwachsen der Gonokokken in die interepithelialen Zwischenräume, durch die seröse Exsudation und vor allem durch die Emigration der weißen Blutkörperchen wird die Verbindung der Epithelzellen gelockert, dieselben auseinandergeworfen und an manchen Stellen das Epithel vollständig abgehoben.

An Schleimhäuten mit Zylinderepithel dringen die Gonokokken auch in das Bindegewebe ein, in dem sie längere oder kürzere Zeit vegetieren können, während an den mit geschichtetem Pflasterepithel bedeckten Schleimhäuten ein Eindringen der Gonokokken in das Bindegewebe meist nicht beobachtet wird (Jadassohn).

Wenn die Entzündung den Höhepunkt überschritten hat und die Exsudation und Emigration der Eiterkörperchen nachläßt, setzen die Degenerationserscheinungen ein, und es kommt dann zu einem Ersatz des geschädigten oder zugrundegegangenen Epithels. Dabei greift besonders bei der Urethra eine ausgesprochene Metaplasie des Epithels Platz, indem sich das zylindrische Epithel in ein mehr kubisches und sogar plattenförmiges umwandelt (Finger).

Was das Verhalten der Gonokokken im Gewebe angeht, so überziehen sie zunächst in mehr oder minderem Grade die Epithelzellen in Form eines Rasens. In die Epithelzellen selbst dringen sie nicht ein. Wo aber der epitheliale Ueberzug einmal durchbrochen oder verloren gegangen ist, da wuchern die Kokken in die Tiefe; doch beschränkt sich ihre weitere Ausdehnung auf die oberflächlichsten Schichten des subepithelialen Bindegewebes. Zwischen den Epithelien sieht man sie in längeren oder kürzeren Reihen liegen; dort, wo durch ein Exsudat größere Zwischenräume gebildet werden, trifft man die Gonokokken in rundlichen Kolonien an, die den Durchschnitt einer Kapillare nur selten überschreiten. Seltener sind die Bilder, wo sie in Zügen senkrecht in das Gewebe hinabführen und sich möglicherweise im Lumen kapillärer Lymphspalten befinden (Bumm).

Die Schnittpräparate zeigen weiter die innigen Beziehungen, die zwischen den Kokken und den polynukleären Leukocyten bestehen. Ueberall, wo diese vorhanden, finden sich auch die Gonokokken.

Auch in den bindegewebigen Schichten trifft man bei der akuten Gonorrhöe kokkenhaltige Eiterkörperchen. Im allgemeinen ist ein derartiges Vorkommen aber ein seltenes im Vergleich zu der Menge der frei im Gewebe liegenden Gonokokkenhaufen. Eosinophile und Mastzellen sowie die Lymphocyten beherbergen gewöhnlich keine Kokken. Auch Bindegewebs- und Plasmazellen sind frei von ihnen. Am ausgesprochensten zeigt sich die intraleukocytäre Lagerung auf den obersten Epithelien und im Lumen der Urethra. Hier findet auch zum größten Teil die Einlagerung der Kokken in das Protoplasma der Eiterzellen statt.

Die Differenz zwischen Gewebe und Lumen charakterisiert Jadassohn kurz also: „In diesem viel intra-, in jenem viel extracelluläre Gonokokken."

Für das Verständnis des Verlaufs des gonorrhoischen Prozesses und einzelner lokaler Erkrankungen sehr wichtig ist die Kenntnis der Beziehungen der Gonokokken zu den innerhalb der Schleimhäute liegenden Drüsen, deren Ausführungsgänge auf der Schleimhaut münden. Als sichere Tatsache kann man annehmen, daß die Gonokokken in die Ausführungsgänge der Drüsen eindringen und hier dieselbe Entzündung wie auf der Oberflächenschleimhaut hervorrufen können. Auf diese Weise erkranken die Littréschen, die Drüsen der Prostata und des Uterus, aber auch die freiliegenden, vor allem die Bartholinische Drüse; in Mitleidenschaft werden ferner gezogen die präputialen, paraurethralen und die Skeneschen Gänge. Nach der akuten Entzündung wird hier der Prozeß leicht chronisch; die Drüsen mit ihren Ausführungsgängen bilden für den Gonococcus Zufluchtsorte, in denen er sich außerordentlich lange halten kann.

Durch Verschluß der Ausführungsgänge infolge verschiedener Ursachen, die hier nicht näher erörtert werden sollen, und durch Stauung

des eitrigen Exsudates im Innern oder des Ausführungsganges der Drüsen können mit Eiter gefüllte Retentionscysten oder ein sogenannter Pseudoabszeß entstehen (Jadassohn).

Mit Vorliebe wuchern in derartig veränderten Drüsen außer dem Gonococcus auch noch andere pathogene Mikroorganismen wie Staphylokokken, Streptokokken, Bacterium coli, besonders in der Bartholinischen Drüse auch anaërobe Bakterien (Jadassohn), nachdem sie beim Abschluß des Ausführungsganges im Sekret der Drüse zurückgehalten worden sind. Durch eine derartige Mischinfektion entstehen dann zuweilen phlegmonöse und abszedierende Prozesse.

Die für den Gonococcus empfänglichen Organe.

I. Gonorrhoische Schleimhautprozesse und Genitalerkrankungen.

Der eigentliche Nährboden des Gonococcus sind die feuchten Schleimhäute des Genitaltractus des menschlichen Organismus. Jedoch ist nicht nur die Empfänglichkeit der einzelnen Schleimhäute, sondern auch die der verschiedenen Lebensalter eine verschieden große. Außerordentlich disponiert für eine Infektion ist die Urethralschleimhaut bei beiden Geschlechtern. Gelangt der Gonococcus in genügender Zahl und in virulentem Zustande auf diese Schleimhaut, so pflegt sie fast mit absoluter Sicherheit und Regelmäßigkeit zu erkranken. Dann folgt die Schleimhaut der Conjunctiven, die in der Kindheit ganz außerordentlich leicht infiziert werden kann, während ihre Empfänglichkeit mit zunehmendem Alter offenbar nachläßt, da trotz reichlicher Infektionsgelegenheit eine Ophthalmoblennorrhöe bei Erwachsenen nur selten beobachtet wird.

Sehr typisch ist das Krankheitsbild der Gonorrhöe beim Manne, weil hier der Prozeß in charakteristischer Weise sich regelmäßig auf der Schleimhaut der Urethra lokalisiert, von wo aus leicht eine Infektion des Blasenhalses, der Blase, sowie der Nebenhoden vermittelt wird.

Komplizierter verläuft die gonorrhoische Erkrankung bei der Frau, je nachdem die Gonokokken Vulva, Vagina, Urethra, Blase, Cervikalkanal, das Endometrium corporis, sowie die Ausführungsgänge der Bartholinischen Drüse und die Tuben befallen. Alle diese Organe können isoliert oder in Gemeinschaft mit anderen erkranken.

Die Disposition wechselt beim Weibe mit dem Lebensalter in hohem Maße. Während beim Kind das gonorrhoische Virus auf der Schleimhaut der Vagina außerordentlich leicht haftet, kommt beim erwachsenen Mädchen diese Form der Gonorrhöe nur selten und bei Frauen, die bereits geboren haben, fast nie mehr vor. Nur ausnahmsweise infizierbar scheint auch die Schleimhaut der Vagina von Frauen zu sein, die bereits längere Zeit sexuell verkehrt haben (Jadassohn). Die Erkrankung der Uterusschleimhaut und der Adnexe wird im Kindesalter nur selten beobachtet (Gassmann). Bei der Frau erkrankt dagegen die Cervix- und Uterusschleimhaut außerordentlich leicht. Die seltene Erkrankung des Uterus beim Kind kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß die kindliche Cervix noch fest geschlossen ist.

Bumm hatte schon darauf aufmerksam gemacht, daß die Vaginalschleimhaut geschlechtsreifer Frauen der gonorrhoischen

Infektion unzugänglich sei. Mandl, Döderlein, Welander haben indes später auf der Vaginalschleimhaut, zum Teil in Schnitten, Gonokokken in einzelnen Fällen nachgewiesen. Die Seltenheit der gonorrhoischen Vaginitis bei Erwachsenen geht aus einer Zusammenstellung Baermanns hervor, nach der von 1214 gonorrhoischen Prostituierten im ganzen nur 4,9 Proz. mit gonorrhoischer Vaginitis behaftet waren.

Auch auf der Schleimhaut des Rectums kann sich der Gonococcus ansiedeln. Nach statistischen Angaben scheint diese Schleimhaut sogar ziemlich empfänglich zu sein.

Baer fand die Rectalschleimhaut in 31,5 Proz. aller gonorrhöekranken Frauen infiziert, Huber bei 24,5 Proz., Flügel bei Vulvovaginitis kleiner Mädchen unter 56 Fällen in 20 Proz. Eichhorn fand 30,6 Proz. Rectalgonorrhöen bei Frauen, die wegen Tripperinfektion ins Krankenhaus kamen. Isolierte Gonorrhöen des Rectums wurden von Baer in 10,4 Proz., von Huber in 17,9 Proz. der untersuchten Fälle konstatiert.

Die häufigere gonorrhoische Erkrankung der Rectalschleimhaut bei Frauen kommt wahrscheinlich so zustande, daß das aus der Vagina herabfließende infektiöse Sekret die Rectalschleimhaut öfters und leichter infizieren kann als beim Mann. Direkte Infektion bei perversem Verkehr liegt bei Frauen fast nie vor, während dieser Infektionsmodus beim Manne häufiger ist. Beschwerden sind übrigens selten vorhanden; meist bleibt der gonorrhoische Prozeß des Rectums symptomlos und wird daher häufig nur durch eine genaue Untersuchung aufgedeckt.

Von der ursprünglich erkrankten Urethra kann der Prozeß bei beiden Geschlechtern auch auf die Blasenschleimhaut übergreifen. Beim Manne kommt die Infektion wahrscheinlich durch Ueberfließen des gonorrhoischen Sekrets aus der Urethra posterior zustande. Früher war die Ansicht vorherrschend, daß die Blasenkatarrhe bei der Gonorrhöe ihre Entstehung hauptsächlich einer Mischinfektion verdankten — in erster Linie Coli und anderen Bakterien — heute stimmen die Ansichten wohl darin überein, daß der Gonococcus auch allein imstande ist, eine Cystitis zu erzeugen. Als alleiniger Krankheitserreger einer Cystitis bei einer gonorrhoisch erkrankt gewesenen Frau wurde der Gonococcus von Wertheim nachgewiesen. Im Blasenharn und der Blasenschleimhaut haben Finger, Ghon & Schlagenhaufer, sowie Wossidlo Gonokokken nachgewiesen. Weitere Fälle von gonorrhoischer Cystitis sind von Barlow, Audry, Krogius, Rovsing, Bierhoff, Heller und Jadassohn beschrieben worden.

Im Anschluß an Blasenkatarrhe kann es weiter zu gonorrhoischen Erkrankungen der Ureteren, des Nierenbeckens und der Niere selbst kommen. Wenn auch bei diesen Affektionen häufig andere Mikroorganismen, z. B. Eitererreger und das Bacterium coli gefunden werden, so kann die Ursache einer Pyelitis oder Pyelonephritis auch der Gonococcus allein sein. Derartige Beobachtungen sind von v. Zeissl und Wossidlo gemacht worden, Fälle, in denen es gelang, mikroskopisch und kulturell Gonokokken im Eiter des Nierenbeckens oder in den Nierenabszessen nachzuweisen. Weitere Fälle finden sich bei König.

Ganz außerordentlich selten, gewissermaßen Kuriositäten sind gonorrhoische Erkrankungen der Nasen- und Mundschleimhaut und des Tränensackes. Gonorrhoische Erkrankungen der Mundschleimhäute sind zuerst von Rosinski bei Neugeborenen durch den

kulturellen Nachweis des Gonococcus einwandfrei festgestellt worden. Später ist dann auch von Jesionek bei einer Erwachsenen eine gonorrhoische Stomatitis kulturell diagnostiziert worden und auch die Fälle von Kast, Colombini, Petit, Jürgens, Vines, welche klinisch ähnlich wie diejenigen von Rosinski verliefen, und bei denen mikroskopisch typische Gonokokken nachzuweisen waren, können wohl als einwandfrei angesehen werden.

Mit Vorliebe kriecht der Gonococcus von der Schleimhaut aus in die Ausstülpungen derselben sowie in die Drüsen und die Drüsenausführungsgänge. So entsteht die Prostatitis, die sich in der Regel entwickelt, wenn der gonorrhoische Prozeß die Pars prostatica der Urethra erreicht hat; die Einwanderung der Gonokokken in die Prostata und ihre ätiologische Bedeutung für das Zustandekommen der Entzündung dieses Organs ist durch die Beobachtungen Neissers sichergestellt und von anderen Untersuchern bestätigt worden. Aus der ursprünglich katarrhalischen oder follikulären Form der Prostatitis entwickelt sich öfters eine allgemeine diffuse parenchymatöse und interstitielle Entzündung des Organes, die zur eitrigen Einschmelzung, zum Prostataabszeß führen kann. Hieran können sich weitere Komplikationen anschließen, wie z. B. eine Phlegmone des periprostatischen Gewebes und Durchbrüche des Prostataabszesses in die Umgebung. Segond hat 140 derartige Fälle zusammengestellt.

Die chronische gonorrhoische Prostatitis, die sich häufig aus der akuten entwickelt, hat insofern eine große Bedeutung, als sie gewöhnlich die Ursache der chronischen Gonorrhöe des Mannes ist. Nach den Untersuchungen v. Notthafts war allerdings nach 3 Jahren bei chronischer Prostatitis der Nachweis der Gonokokken im Prostatasekret nicht mehr zu erbringen. Andere Untersucher hatten dagegen andere Ergebnisse. Layne fand z. B. in einer Reihe von Fällen von chronischer Prostatitis noch nach 7 und 8, in einem Falle noch 18 Jahre nach der Tripperinfektion Gonokokken im Prostatasekret; bei vielen Kranken führt die chronische Gonorrhöe zur sogenannten Neurasthenia sexualis, die weiter eine starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens im Gefolge haben kann.

Eine weitere Komplikation der Gonorrhöe ist die Entzündung der Samenblasen beim Manne. Bei der eitrigen Spermatocystitis ist zuweilen ein Durchbruch des Eiters in das benachbarte Peritoneum beobachtet worden. Gonorrhoische Allgemeininfektionen im Anschluß an eitrige Spermatocystitis beschreiben u. a. Wynn und Prochaska. In einem der Fälle Prochaskas hatte sich nach der Spermatocystitis eine eitrige gonorrhoische Gehirnhautentzündung entwickelt; aus dem zähen Meningealeiter und dem der Samenblasen gelang der kulturelle Nachweis der Gonokokken.

Die ätiologische Bedeutung der Gonokokken für das Zustandekommen der Epididymitis kann nach den Untersuchungen verschiedener Forscher nicht mehr bezweifelt werden. In einer großen Anzahl von Fällen akuter gonorrhoischer Epididymitis hat Baermann Gonokokken kulturell nachgewiesen. Meist wurden Gonokokken aus vereiterten Epididymitiden gezüchtet (Routier, Grosz, Collan, Colombini, Hartung, Witte), was nach Scholtz vornehmlich seinen Grund darin hat, daß Punktionen von Epididymitiden besonders im Beginn der Erkrankung überhaupt sehr selten ausgeführt worden sind.

Die Entstehung der gonorrhoischen Nebenhodenentzündung hat man sich so vorgestellt, daß der Gonococcus ähnlich wie bei den übrigen Drüsenausführungsgängen in das Vas deferens eindringt, sich hier allmählich ausbreitet und auf diese Weise schließlich bis in den Nebenhoden gelangt. Daß dabei im Vas deferens klinisch häufig keine Krankheitserscheinungen nachweisbar sind, läßt sich aus den anatomischen Verhältnissen wohl genügend erklären. Immerhin muß man, wie Scholtz bemerkt, auch die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß die Verschleppung der Gonokokken nach dem Nebenhoden auch auf andere Weise durch uns unbekannte Kräfte innerhalb des Vas deferens erfolgen kann und auch eine Verschleppung auf anderem Wege — durch die Lymph- oder Blutbahnen — nicht ausgeschlossen ist. Auf Grund klinischer Beobachtungen, Gewebsuntersuchungen und Tierversuche nimmt Nobl an, daß der Schleimhautweg des Vas deferens der einzige Verbreitungsweg der gonorrhoischen Infektion von der Urethra posterior aus zum Nebenhoden ist. Ullmann dagegen will die Annahme einer Ausbreitung der Gonokokken auf dem Lymphwege nach den Testikeln nicht aufgegeben wissen und Rosenthal spricht sich für die Entstehung der Epididymitis auf dem Lymphwege aus. Als sicher können wir wohl heute annehmen, daß die Nebenhodenentzündung in der Tat stets durch verschleppte Gonokokken selbst verursacht wird, mithin eine wirkliche gonorrhoische Entzündung darstellt und andere Bakterien, zirkulierende Gonokokkentoxine oder andere Ursachen, hierbei keine Rolle spielen.

Viel mannigfaltiger ist das Krankheitsbild der Genitalgonorrhöe beim Weibe, wenn der gonorrhoische Prozeß von der Urethra, Vulva oder Vagina auf die Cervix, den Uterus und die Tuben übergreift. Die Ausbreitung des gonorrhoischen Prozesses erfolgt hier wesentlich per contiguitatem. Wie beim Manne am äußeren Schließmuskel, so findet der Gonococcus beim Weibe am Orificium internum zunächst eine Barrière, die er aber früher oder später — gewöhnlich gelegentlich der Menstruation, eines Exzesses oder während des Puerperiums — überschreitet und nun in das Cavum uteri eindringt. Von der Schleimhaut dringen die Kokken weiter in die Muskulatur des Uterus ein; so kommt es zur Metritis und Parametritis. Vom Uterus gelangt der Gonococcus weiter durch die Tubenostien auf die Schleimhaut der Tuben. In ihnen kommt es dabei gewöhnlich zu stärkeren Eiteransammlungen, so daß dieselben oft wahre Eitersäcke darstellen und durch gelegentlichen Austritt dieses gonokokkenhaltigen Eiters durch das Ostium abdominale auf das Bauchfell entstehen Entzündungen des Peritoneum selbst; wenn solche Peritonitiden demnach auch mit Recht als wirklich gonorrhoisch zu betrachten sind, so findet der Gonococcus auf dem Peritoneum offenbar doch keine günstigen Wachstumsbedingungen, da derartige gonorrhoische Bauchfellentzündungen sich nicht auszubreiten und unter Verdickungen und Verklebungen der infizierten Peritonealstellen bald abzuheilen pflegen. Freilich kann sich durch erneuten Austritt gonorrhoischen Eiters das Spiel dabei öfters wiederholen.

Wie die verdienstvollen Untersuchungen von Wertheim aber weiter gezeigt haben, bleibt das Wachstum des Gonococcus in den Tuben nicht auf die Schleimhaut beschränkt, sondern er durchwuchert schließlich die ganze Wand der Tuben und dringt oft in die Ovarien ein. Auch auf diesem Wege können mithin gonorrhoische Erkran-

kungen und Abszedierungen der Ovarien und Entzündungen des Peritonealüberzuges der Adnexe entstehen. Endlich hat Wertheim auch nachgewiesen, daß der Gonococcus vom Uterus durch die Lymphspalten direkt in die Parametrien eindringen und Entzündungen derselben veranlassen kann.

Auf die große Bedeutung der Gonorrhöe beim Weibe kann hier nicht näher eingegangen werden. Es ist das Verdienst von Nöggerath, sie richtig erkannt und nachdrücklich darauf hingewiesen zu haben, daß bei der Gonorrhöe der Frau häufig der ganze Genitaltractus erkrankt. Den strikten Beweis der ätiologischen Bedeutung der Gonokokken für die entzündlichen Erkrankungen der inneren weiblichen Genitalien verdanken wir vor allem den Arbeiten Bumms und Wertheims.

Daß der Gonococcus auch imstande ist, als alleiniger Erreger eitrige Peritonitis im Anschluß an Adnexerkrankungen hervorzurufen, geht mit Sicherheit aus den Mitteilungen von Kossmann, Metzner, Muscatello u. a. hervor. Allerdings bleibt bei den Erkrankungen der Adnexe der Gonococcus nicht immer der alleinige Erreger, sondern ziemlich häufig treten Sekundärinfektionen, hauptsächlich Staphylokokken und Streptokokken hinzu, die dann das Krankheitsbild in der mannigfachsten Weise variieren können.

Nach einer Zusammenstellung von Heymann war unter 237 Genitalgonorrhöen bei Frauen 138mal die Cervix ergriffen. In 161 Fällen, die Marschalko untersuchte, hatte der gonorrhoische Prozeß 108mal die Gebärmutter infiziert. Bei der chronischen Gonorrhöe hatte nach demselben Autor der Prozeß wenigstens in 50—64 Proz. der Fälle den inneren Muttermund überschritten und in 41—49 Proz. zu Erkrankungen der Adnexe und des Peritoneums geführt. Eberhard kam auf Grund von statistischen Zusammenstellungen zu ähnlichen Zahlen. Bumm behandelte 74 Frauen vom Beginn ihrer Erkrankung bis zur Heilung, mindestens 5 Monate, teilweise durch Jahre hindurch. Von diesen erkrankten 70 Proz. an Cervikalgonorrhöe, 23 Proz. an gonorrhoischer Endometritis und 10 Proz. an gonorrhoischen Tubenaffektionen.

Im Gegensatz zur Infektion der Erwachsenen hat die chronische Genitalaffektion bei weiblichen Kindern verhältnismäßig wenig Neigung, die inneren Genitalien in Mitleidenschaft zu ziehen; dennoch (Gassmann, Jung, Buschke) kommen aber auch bei der Kindergonorrhöe Fälle von Weiterschreiten des Prozesses vor, der sogar zu tödlicher Peritonitis führen kann (Galvagno, 20 Proz. Mortalität bei Gonokokkenperitonitis), Baer, Welt-Kakels, Variot & Sebilleau, Hunner & Harris).

II. Gonorrhoische Allgemeininfektionen. Metastasen und toxische Prozesse.

Während der Gonococcus in erster Linie als reiner Schleimhautparasit zu gelten hat, und nur gelegentlich tiefer in das submuköse Bindegewebe eindringt, kann er in Ausnahmefällen auf dem Wege der Lymph- und Blutbahn auch in entferntere Körperteile verschleppt werden und zu metastatischen Erkrankungen führen. In seiner pathogenen Wirkung tritt er dann auf dieselbe Stufe wie der Staphylococcus und andere pyämische Eitererreger.

Die Verschleppung des Gonococcus auf dem Wege der Lymphbahn ist durch den Nachweis des Gonococcus in vereiterten Inguinal- und Halsdrüsen (Colombini, Hocheisen, Mysing) kulturell sicherge-

stellt. Der kulturelle Nachweis im Blut ist verschiedentlich bei allgemeinen Gonokokkeninfektionen einwandfrei während des Lebens der Kranken gelungen (Thayer & Blumer, Thayer & Lazeare, Colombini, Ahman, Unger, Barbiani, Markheim, Diggelmann, Bressel, Reye, Nobl, Krause, Wynn, Prochaska, Duval & Lewis, Widal, Thayer, Faure-Beaulieu). Gonokokken aus der Milz bei einem Fall von Gonokokken-Septikämie züchtete Lenhartz.

Wie pyämische Eitererreger so siedelt sich auch der Gonococcus, einmal durch den Blutstrom verschleppt, mit Vorliebe an gewissen Prädilektionsstellen an. Diese Lieblingslokalisationen sind beim Gonococcus ähnlich wie bei anderen pyämischen Eitererregern die Synovialmembran der Gelenk- und Sehnenscheiden, die Herzklappen, in selteneren Fällen die serösen Häute und das Unterhautzellgewebe. Die Erkrankungen dieser Stellen ähneln denen anderer Eitererreger. In den Gelenken findet man seröse oder eitrige Ergüsse, wobei der Gonococcus sehr wahrscheinlich in der Synovialmembran selbst wuchert und zu eitrigen Einschmelzungen dieser und der Knochenenden und dadurch zu adhäsiven Entzündungen und Ankylosen führen kann, während auf den Herzklappen wesentlich verruköse Auflagerungen, seltener Ulzerationen mit ihren Folgen hervorgerufen werden und im Unterhautzellgewebe blutig-eitrige Abszesse entstehen.

Mitteilungen über gonorrhoische Gelenkentzündungen im Anschluß an Gonorrhöe bei Männern oder Frauen mit kulturellem Nachweis der Krankheitserreger im Exsudat der Gelenke finden sich bei Bordoni-Uffreduzzi, E. Neisser, Finger, Ghon & Schlagenhaufer, Jundell, Meyer, Unger, Young, Nathan-Larrier, Mosny & Beaufumé, Nobl, Wynn, Schultz u. a.

Durch eine große Untersuchungsreihe ist von Nasse & Rindfleisch sowie von Baur der Beweis geliefert worden, daß bei geeignetem Vorgehen etwa in $^2/_3$ der Fälle in den erkrankten Gelenken Gonokokken gefunden werden. Rindfleisch & Nasse fanden unter 30 Fällen gonorrhoischer Arthritis 19mal kulturell Gonokokken und Baur bei 27 gonorrhoisch erkrankten Gelenken ebenfalls 19mal. Die Hauptsache ist, daß die befallenen Gelenke frisch untersucht werden, da die Gonokokken in den Gelenkexsudaten offenbar rasch absterben und höchstens in der Synovialmembran weiterwuchern. Baur hat Gonokokken nie später als 6 Tage nach dem Auftreten der Arthritis gefunden. Untersucht man die Gelenke so zeitig, so findet man die Gonokokken in der Regel auch in Reinkultur und nur selten neben denselben noch andere Eiterkokken, noch seltener Staphylokokken und Streptokokken allein. Baur fand überhaupt nur ein einziges Mal neben den Gonokokken auch Staphylokokken.

Es berechtigen diese Untersuchungen zu der Annahme, daß alle oder fast alle ausgesprochenen Arthritiden im Verlaufe von Gonorrhöe ausschließlich durch Gonokokken erzeugt werden, andere Eitererreger in der Regel nur als Sekundärinfektion hinzutreten. Auch die leichten rheumatischen Gelenkschmerzen und die flüchtigen Gelenkschwellungen sind auf die Ansiedlung von Gonokokken in dem Gelenkapparat zurückzuführen. Zirkulierende Gonokokkentoxine hierfür verantwortlich zu machen, dafür fehlen die Beweise.

In der Regel pflegen gonorrhoische Metastasen beim Manne erst im Anschluß an eine gonorrhoische Erkrankung des hinteren Urethralabschnittes aufzutreten, doch kommen sie bisweilen auch bei reiner Gonorrhoea anterior vor.

Auch bei Kindern sind gonorrhoische Gelenkentzündungen im Anschluß an Vulvovaginitis beobachtet worden (Nobl). Nach Blennorrhoea neonatorum auftretende gonorrhoische Arthritis mit kulturellem Nachweis der Gonokokken in den Gelenken beschrieben Höck, Altland, Paulsen, Brehmer (mikroskopischer Nachweis). Im Eiter einer Sehnenscheidenphlegmone nach Blennorrhöe bei einem Neugeborenen, welche gleichzeitig mit Gelenkaffektionen auftrat, konnte Hocheisen kulturell Gonokokken nachweisen.

Auf die klinischen Erscheinungen des sogen. Tripperrheumatismus soll hier nicht näher eingegangen werden. Er ist ebenso wie die übrigen gonorrhoischen Metastasen als Teilerscheinung der allgemeinen gonorrhoischen Pyämie aufzufassen, die in der Regel von septischem remittierenden Fieber begleitet ist. Häufig erkrankt nur ein Gelenk, zuweilen kommt es jedoch zur Polyarthritis. Das Kniegelenk scheint mit Vorliebe befallen zu werden; doch kann auch jedes andere Gelenk infiziert werden.

Wie in den Gelenken so finden sich gonorrhoische Metastasen auch in den Sehnenscheiden und Schleimbeuteln. Beobachtungen hierüber mit kulturellem Nachweis der Krankheitserreger werden mitgeteilt von Jundell, Ahman, Griffon & Nattan-Larrier, Hocheisen. Ein gonorrhoisches Sehnenscheiden-Panaritium mit kulturellem Nachweis der Gonokokken beschreibt F. Meyer. Als Ursache des sogen. Fersenschmerzes der Gonorrhoiker konnte von Nobl eine gonorrhoische Entzündung der Bursa Achillea profunda festgestellt werden. Baer fand in 5 solcher Fälle entzündliche Exostosen am Calcaneus; mehrmals konnten von diesem Autor aus dem operativ entfernten Gewebe Gonokokken isoliert werden.

Das Vorkommen von eitriger gonorrhoischer Periostitis ist von Finger, Ghon & Schlagenhaufer, von eitriger gonorrhoischer Osteomyelitis von Ullmann durch kulturellen Nachweis der Erreger sichergestellt.

In metastatischen gonorrhoischen Abszessen des Unterhautbindegewebes gelang der sichere Nachweis der Gonokokken ferner Horwitz, Bujdwid, Hansen, Young, Wynn und Hocheisen.

In metastatischen Muskelabszessen wurden Gonokokken kulturell festgestellt von Strong, sowie Harris & Haskell. Gonorrhoische Myositis suppurativa ohne kulturellen Nachweis der Erreger beschreiben Heller und Becker.

Gonorrhoische Phlebitis ist beobachtet von Batut, Heller, Voss. Nach einer Zusammenstellung von Heller waren in der Literatur bis zur Veröffentlichung seiner Arbeit 25 gonorrhoische Thrombophlebitiden erwähnt, von denen 20 Männer und 5 Frauen betrafen. Moore beschreibt einen tödlich verlaufenen Fall von gonorrhoischer Arterienthrombose der Aorta und beider Arteriae iliacae communes sowie der linken Nierenarterie. In den hier mitgeteilten Fällen von gonorrhoischer Gefäßerkrankung sind Gonokokken nur zum Teil, und zwar mikroskopisch nachgewiesen.

Um so zahlreicher sind einwandsfrei festgestellte Fälle von tödlicher gonorrhoischer Endocarditis, in denen bei der Obduktion der kulturelle Nachweis der Gonokokken in den entzündlichen Auf-

lagerungen des Endocards geführt werden konnte. Mitteilungen derartiger Fälle finden sich bei Rendu & Hallé, Honl, Thayer & Lazeare, Michaelis, M. Wassermann, Harris, Norman, Mc. Leod & Dabney, v. Frenoll, Prochaska, Hunter & Rülbs.

In 9 dieser Fälle waren die Aortenklappen, nur einmal die Tricuspidalis erkrankt. Mit Gonokokken-Reinkulturen, die aus einer gonorrhoisch entzündeten Aortenklappe gewonnen waren, konnten Ghon & Schlagenhaufer in einer gesunden Harnröhre eine typische Urethralgonorrhöe erzeugen. Dasselbe gelang Lenhartz durch Uebertragung des Thrombenbreies einer gonorrhoisch entzündeten Pulmonalklappe, in dem kulturell ebenfalls die Krankheitserreger nachgewiesen werden konnten.

Im zirkulierenden Blut von Kranken mit gonorrhoischer Endocarditis haben Reyhe, Krause, Duval & Lewis, Widal, Thayer Gonokokken nachgewiesen. Nach einer Zusammenstellung von Faure-Beaulieu fanden sich unter 34 Fällen von Gonokokkensepsis mit Nachweis der Erreger im Blut 12 schwere Herzerkrankungen mit ungefähr 70 Proz. Mortalität.

Fälle von gonorrhoischer Pericarditis werden mitgeteilt von Bordoni-Uffreduzzi, Prochaska, Ullmann, Silvestrini, Huber, Becker, Crosby. In allen diesen Fällen wurden Gonokokken jedoch im pericarditischen Exsudat kulturell nicht nachgewiesen.

Bei gonorrhoischer Pleuritis gelang der kulturelle Nachweis der Erreger jedoch Mazza. Weitere Mitteilungen über derartige Fälle finden sich bei Hansen, Prochaska, Paldrock, Hall, Crosby. Von Erkrankungen der Lunge auf gonorrhoischer Basis erwähnt Finger eine tödlich endende Bronchopneumonie. Hierher gehört ferner der Fall von gonorrhoischer Lungenentzündung von Bressel, in welchem zwar in der Lunge nur mikroskopisch, dagegen im zirkulierenden Blut kulturell Gonokokken festgestellt wurden. Auch Wynn konnte aus miliaren Lungenabszessen Gonokokken züchten.

Schwere Erkrankungen des Nervensystems, deren ursächlicher Zusammenhang mit der gonorrhoischen Infektion trotz des mangelnden Nachweises der Gonokokken als begründet anzusehen sein dürfte, sind wiederholt beobachtet worden. So sahen Kucharcewsky Polyneuritis und Batut Ischias nach Gonorrhöe. Kankarowitsch beobachtete bei gonorrhoischer Allgemeininfektion Parese aller Gliedmaßen mit sekundärer Atrophie aller Muskeln. Fälle von akuter Myelitis als Komplikation der akuten Gonorrhöe beschreiben v. Leyden, Engel-Reimers, v. Rad, Bloch, Debove, Kölichen. Isolierte Nervenlähmungen als Folge gonorrhoischer Infektion sahen Nürnberger, Lazarus, Bernhardt; Boissonas beobachtete bei einem Mädchen nach gonorrhoischer Vulvovaginitis eine Chorea, die erst mit Heilung der Gonorrhöe verschwand. Nach Eulenburg lassen sich 3 Hauptformen lokalisierter gonorrhoischer Nervenerkrankungen unterscheiden:

1) Neuralgische Affektionen, besonders Ischias.
2) Muskelatrophien und atrophische Lähmungen und
3) Neuritiden und Myelitiden im engeren Sinne.

Wenn auch bei all den genannten Nervenerkrankungen Gonokokken selbst als ätiologische Ursache nicht mit Sicherheit nachgewiesen sind, so ist es doch wahrscheinlich, daß wir es hier eben-

falls mit echten Metastasen zu tun haben. Aber auch an eine andere Möglichkeit wird man denken müssen, daß es sich in einem Teil der Fälle um Toxinwirkungen des Gonococcus handeln kann.

Diese Auffassung ist besonders durch die Versuche von v. Wassermann an sich selbst und die Experimente von Moltschanoff, der bei Injektion von Gonokokkentoxin bei Mäusen Paresen und Lähmungen der Extremitäten beobachtete und pathologisch-anatomisch bei solchen Tieren Veränderungen an den Zellen der Rückenmarkswurzeln und hinteren Stränge nachweisen konnte, wahrscheinlich gemacht. Eine Bestätigung haben diese Versuche allerdings noch nicht gefunden; bisweilen mögen die Nervenerkrankungen auch nur eine Fortleitung des Entzündungsprozesses von den Gelenken und Genitalorganen darstellen.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei der Erklärung der Entstehung der gonorrhoischen Hauterkrankungen, deren in der Literatur eine große Anzahl in Form einfacher Erytheme, urticariaartiger, knötchen- und bläschenförmiger Ausschläge, Blutungen und Hyperkeratosen beschrieben wird. Zum Teil dürften diese ebenfalls als echte Metastasen aufzufassen sein. Eine Deutung in diesem Sinne lassen namentlich die Beobachtungen von Scholtz zu, der eine Abszedierung zweier Effloreszenzen eines gonorrhoischen Exanthems sah. Im Eiter konnten kulturell Gonokokken nachgewiesen werden. Gramnegative Diplokokken in Hautpapeln eines gonorrhoischen Ausschlages nach Augenblennorrhöe fand auch Paulsen, bei einem Nabelgeschwür eines gonorrhoischen Knaben Baginsky. Die Ansicht, daß bei den gonorrhoischen Hautaffektionen in vielen Fällen wahrscheinlich auch Toxinwirkungen eine Rolle spielen, wird hauptsächlich von Buschke vertreten.

Zahlreiche klinische Beobachtungen (Greeff, Griffith, Markheim, Apetz, Lehmann, Lapersonne, Ullmann, Galeczowski) sprechen dafür, daß auch die gonorrhoische Iritis, Iridochorioiditis und Cyclitis als echte gonorrhoische Metastasen aufzufassen sind. Der bakteriologische Nachweis ist in solchen Fällen allerdings bisher noch niemals gelungen.

Außer den bekannten, auf Kontaktinfektion beruhenden gonorrhoischen Bindehautentzündungen ist auch das Vorkommen von rein metastatischer Conjunctivitis im Gefolge einer Gonorrhöe beschrieben (Lesser, Kurka, Paul, Greeff). Auch bei diesen Erkrankungen ist der Nachweis der Gonokokken bisher noch nicht geglückt.

Bedeutung der Gonorrhöe als Volksseuche und Prophylaxe.

Die Bedeutung der Gonorrhöe als Volksseuche beruht einmal in ihrer kolossalen Verbreitung, sodann in den mannigfachen lokalen Komplikationen und Metastasen in entfernte Körperregionen, sowie in der oft schweren Heilbarkeit und langen Infektiosität verschleppter Fälle.

Genaue Ziffern über die Verbreitung der Gonorrhöe lassen sich natürlich nur schwer fest aufstellen, da dieselbe nicht nur in den verschiedenen Bevölkerungsschichten und Gesellschaftsklassen sehr differiert, sondern ein großer Teil der Erkrankungen gewöhnlich gar nicht zur Kenntnis der Aerzte kommt.

Erb hat die Häufigkeit der Gonorrhöe bei Männern im allgemeinen festzustellen versucht. Seine Statistik umfaßt 2000 Fälle seiner Privatklientel, und zwar wesentlich die höheren und die höchsten Stände aus allen zivilen und militärischen Berufskreisen bis zu Subalternbeamten, Lehrern, vor allen Dingen aber zahlreichen Kaufleuten in den verschiedensten Stellungen, ferner einzelne wohlhabende Handwerker, Oekonomen, Bauern usw.

Nach dieser Statistik hatten ca. 50 Proz. der Fälle einmal an Gonorrhöe gelitten. Die übertriebenen Angaben anderer Beobachter (80—100 Proz.) konnte Erb also nicht bestätigen. Was die Altersperiode betrifft, in der die Gonorrhöe in den meisten Fällen erworben wird, so hatten von 386 Ehemännern weitaus die meisten, fast 85 Proz. aller Gonorrhoiker, ihr Leiden bis zum 25. Lebensjahr erworben, fast 11,5 Proz. zwischen dem 26.—30. Jahre und kaum 4 Proz. jenseits dieses Alters.

Es soll hier jedoch nicht verschwiegen werden, daß die Angaben Erbs von verschiedenen Seiten (Blaschko, A. Neisser u. a.) starken Widerspruch erfahren haben.

Im deutschen Heere beträgt die Zahl der gonorrhoischen Leute im Jahre 15—17 Prom. der Kopfstärke und steigt im österreichischen und französischen Heere sogar auf 3 Proz. Unter den Studenten, Kaufleuten usw. beträgt die Verbreitung der Gonorrhöe nach Aufzeichnungen einzelner Krankenkassen jährlich zu 10—25 Proz., und ähnlich ist es in anderen Bevölkerungsschichten.

Nach einer Statistik Neissers, die sich auf die ganze Zivilbevölkerung Breslaus ausdehnte, betrug die Zahl der gonorrhoischen Erkrankungen während des Jahres 1896 9 Prom. der Einwohnerzahl. Aber diese Zahl bleibt nach der Ansicht von Neisser-Scholtz weit hinter den wirklichen Werten zurück, da ja ein großer Teil der Erkrankungen gar nicht zur Kenntnis der Aerzte gelangt und sich bei der Aufstellung der Statistik auch nur etwa 80 Proz. der Breslauer Aerzte beteiligt hatten. Am schwierigsten ist es, ein Urteil über die Verbreitung der Gonorrhöe beim weiblichen Geschlecht zu erlangen, da die frischen Erkrankungen bei den geringen Beschwerden von den Frauen oft gar nicht beachtet und behandelt werden und im chronischen Stadium die weibliche Gonorrhöe selbst von kundigen Aerzten oft nur schwer zu diagnostizieren ist. Den besten Maßstab gibt hier noch die Verbreitung der gonorrhoischen Augenentzündung der Neugeborenen, die vor Einführung des Credéschen Verfahrens in den Gebäranstalten 10—14 Proz. der Geburten betrug, denn die Zahl der Ophthalmoblennorrhöen entspricht natürlich der Zahl der gonorrhoischen Mütter. Unter 100 graviden Frauen, die in Anstalten untergebracht waren und zum Teil Uneheliche, zum Teil Frauen aus der Arbeiterbevölkerung betrafen, waren gonorrhoisch nach:

Oppenheimer	27	Proz.,
Schwarz	12,4	„
Lomer	28	„

Ebenso schwer wie über die Verbreitung der Gonorrhöe im allgemeinen ist das Urteil über die Häufigkeit der gonorrhoischen Komplikationen. Auch hier gibt die erwähnte Neissersche Statistik noch die besten Anhaltspunkte. Nach dieser verlaufen rund 30 Proz. aller Gonorrhöen mit lokalen oder allgemeinen Komplika-

tionen. In ca. 10 Proz. der Fälle handelt es sich dabei um Erkrankungen der Blase, in ca. 19 Proz. um Epididymitiden, in ca. 1,5 Proz. um Erkrankungen der Adnexe und in 0,7 Proz. um Metastasen.

Die Häufigkeit der Erblindungen im Anschlusse an die gonorrhoischen Infektionen des Auges, sei es infolge von Hornhauttrübungen oder gar gänzlichem Verluste des erkrankten Auges durch Panophthalmie ist am ersten als verderbliche Folge der Gonorrhöe erkannt und gewürdigt worden. Vor der Einführung der Credéschen Prophylaxe der Augenblennorrhöe der Neugeborenen war letztere die Ursache von etwa 60 Proz. aller Fälle von Blindheit. Neisser berechnet, daß in Deutschland etwa 30000 Blinde vorhanden seien, deren Leiden auf Ophthalmoblennorrhöe zurückzuführen ist. H. Cohn gibt 1904 trotz allgemeiner Anwendung des Credéschen Verfahrens noch bei 31 Proz. sämtlicher blinden Kinder Bindehauttripper als Ursache der Blindheit an.

Auf die Folgen der Gonorrhöe der Männer für die Frauen, die Ehe und Kinderzahl hat zuerst Nöggerath nachdrücklich hingewiesen. Während man früher die Häufigkeit der gonorrhoischen Komplikationen bei den Frauen unterschätzt hatte, ist sie auf Grund der Angaben Nöggeraths später überschätzt worden. Es fehlt hier noch an einer zuverlässigen Statistik. Erb fand bei 400 verheirateten Männern in 4,25 Proz. eine gonorrhoische Ansteckung der Frau. Erb kommt auf Grund seiner Statistik von 400 Fällen, wo die Männer verschieden lange Zeit vor der Heirat an Gonorrhöe gelitten hatten, zu der Ueberzeugung, daß in den von ihm untersuchten Bevölkerungsschichten „die Gonorrhöe auch nicht entfernt die große, die Gesundheit der Ehefrauen, das Glück der Ehe und die Volksvermehrung aufs schwerste beeinträchtigende Bedeutung hat, die man ihr von manchen Seiten zuschreibt und zu agitatorischen Zwecken proklamiert".

Eine von Schaper mitgeteilte Statistik aus der Kgl. Charité zeigt, daß die Gonorrhöe und ihre Komplikationen die Morbiditätsziffer in den Krankenhäusern stark beeinflußt. Danach schwankt der Prozentsatz der gonorrhoischen Erkrankungen auf der chirurgischen Abteilung zwischen 3—20 Proz. und überstieg bisweilen auf der gynäkologischen Station 30 Proz.

Mit der Erkenntnis der Bedeutung der Gonorrhöe hat man natürlich auch mehr und mehr versucht, die Seuche durch prophylaktische Maßnahmen zu bekämpfen. Es ist bekannt, wie segensreich in dieser Beziehung die allgemeine Einführung des Credéschen Verfahrens der Ophthalmoblennorrhoea neonatorum gegenüber gewirkt hat. Während früher die Zahl der Augenblennorrhöen bei Neugeborenen in einzelnen Gebäranstalten 10—14 Proz. der Geburten betrug, gehört heute die Ophthalmoblennorrhoea neonatorum dank der Credéschen Methode zu den Seltenheiten. Daß durch entsprechende prophylaktische Einträufelungen in die Fossa navicularis nach dem Coitus, wie es von Blokusewski, Frank, Neisser, v. Marschalko u. a. empfohlen worden ist, gegenüber der Urethralgonorrhöe des Mannes ähnliche Erfolge zu erzielen sein würden, steht nach den Experimenten von Blokusewski, Frank und Welander wohl außer Zweifel. Die Schwierigkeit besteht hier nur darin, diese Methode allgemein im Publikum einzuführen.

Wie wenig heutzutage noch die in Reglementierung und Untersuchung der Prostituierten bestehenden prophylaktischen Maßnahmen von seiten des Staates nützen, haben die Verhandlungen der Brüsseler Konferenz zur Bekämpfung der venerischen Krankheiten zur Genüge gezeigt. Andererseits ist es aber auch fraglos, daß durch eine gut geleitete Reglementierung und genaue Untersuchung der Prostituierten auf Gonokokken die Ausbreitung der Gonorrhöe ebenfalls wirksam bekämpft werden könnte. Schließlich bildet einerseits eine Aufklärung des Volkes über die Bedeutung und die Gefahren der Gonorrhöe und andererseits eine rationelle und sorgfältige Behandlung des frischen Trippers, noch ehe es zu hartnäckigen, bisweilen selbst unheilbaren Komplikationen gekommen ist, eine der besten prophylaktischen Maßregeln gegen die Ausbreitung der Gonorrhöe als Volksseuche.

Ein erfreulicher Fortschritt in den prophylaktischen Bestrebungen der Gonorrhöe und überhaupt der venerischen Erkrankungen gegenüber ist durch Gründung der „Société internationale de prophylaxie sanitaire et morale“ sowie der „Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten“ gemacht worden. Sollte es besonders der „Deutschen Gesellschaft“ gelingen, den Staat und große Volksschichten für ihre Bestrebungen zu gewinnen, so dürfte eine ganz erhebliche Abnahme der Verbreitung von Gonorrhöe und Syphilis zweifellos zu erwarten sein.

Literatur.

Abe Nakao, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 44, 705.
Abel, Sitzungsbericht des Greifswalder med. Vereins vom 3. XII. 1892.
— Deutsche med. Wochenschr., 1893, S. 265.
Abelsdorf-Neumann, Arch. f. Augenheilk., Bd. 42, 1900.
Ahman, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 39, H. 3, 1897.
Albrecht & Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 41.
Alexander, C., Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorg., Bd. 16, Nr. 4, 1905.
Alfvén, A., Gonokokkenzüchtung auf Thalmann-Agar. Hygiea, 2. Folge, Bd. 6, Nr. 2, 1904.
— Ref. Baumgartens Jahresberichte 1904.
Allen, Journ. of cut. and genit. urin., 1887.
Altland, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 40. Jahrg., Bd. 1, Nr. 294, 1902.
Apetz, Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 31.
Arning, Arch. f. Dermat., 1883.
Asakura, Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorg., Orig., 1903, H. 3.
Audry, Des cystites blenorrh. Arch. de Chir., 1894.
Axenfeld, Th., Bakteriologie und Parasiten des Auges. Ergebnisse der allgemeinen und pathologischen Anatomie von Lubarsch & Ostertag, VI, 1899, Ergänzsbd. Wiesbaden, Bergmann, 1901.
— Spezielle Bakteriologie des Auges. Handbuch von Kolle-Wassermann, Bd. 3.
Baer, Rectalgonorrhöe. Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 8.
— Epidemic Gonorrhoeal Vulvo-Vaginitis in Young Girls. Journ. of infectious diseases, Vol. 1, Nr. 2, 1904.
Baermann, G., Ueber die Pathogenese der blennorrh. Epididymitis und über Versuche, dieselbe durch Punktion zu behandeln. Deutsche med. Wochenschrift, 1903, Nr. 40.
— Ueber Züchtung von Gonokokken auf Thalmannschem bzw. gewöhnlichem Agar. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, 1903.
— Weiterer Beitrag zur Pathologie der gonorrh. Epididymitis. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 77, 1903.

Baermann, Die Blenorrhöe der Prostituierten. Zeitschr. f. d. Bekämpfung d. Geschlechtskrankh., **1904**, H. 4.
Baginsky, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 36, **1903**.
Balfour, Dissertatio de gonorrhoea virulenta. Edinburg **1767**.
Balzer, IV. internat. Dermat.-Kongreß zu Paris, **1900**.
Bandler, Med. Record, **1903**, Nr. 11.
Barbiani, Ref. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 31.
Barlow, Urethritis non gonorrh. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 66, **1899**.
— Beiträge zur Aetiologie der Cystitis. Arch. f. Dermat., **1893**.
Batut, Ref. Derm. Centralbl. **1901**, S. 213.
Baur, Freie Vereinig. der Chirurg. Berlins. Ref. Deutsche med. Wochenschr., Vereinsber., **1901**, S. 60.
Becker, Med. Klinik, **1905**, Nr. 21.
Bennecke, Die gonorrhoische Gelenkentzündung. Berlin **1899**.
Benzler, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1897**, Nr. 4.
— Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 45, **1898**.
Bell, On gonorrhoea virul. and vener. disease, **1793**.
van den Bergh, Ueber das Verhalten des Gon. zur Gramschen Färbemethode. Centralbl. f. Bakt., **1896**.
Bergh, Monatsschr. f. prakt Derm., Bd. 21, **1895**.
Bernhardt, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 35.
Bernheim, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 40.
Bernstein, A., Ref. Monatsschr. f. prakt. Derm., Bd. 37, 522, **1903**.
Besançon & Griffon, Soc. de Biol., 30. VI. **1900**; Gaz. hebd., Nr. 53; Progrès méd., Nr. 28.
Bettencourt & França, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, **1904**.
Bibergeil, E., Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 42, H. 2 u. 3, S. 339, **1902**.
Bierhoff, Dermat. Zeitschr., Bd. 7.
Biermer, H., Zur Biologie des Gonococcus. Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 11, S. 291.
Blaschko, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 5.
Blokusewski, Dermat. Zeitschr., **1895** und Allgem. med. Centralbl., **1899**.
Bloch, Ref. Monatsschr. f. prakt. Dermat., Bd. 40, **1905**.
Blumer & Thayer, s. Thayer.
Bokai, Allgem. med. Centralztg., **1880**.
Bockhart, Beitrag zur Kenntnis der Gonokokken. Monatsschr. f. prakt. Derm., Bd. 5, **1886**.
— Ueber sekundäre Infektion bei Harnröhrentripper. Ebenda, **1887**, Nr. 19.
— Beitrag zur Aetiologie und Pathologie des Harnröhrentrippers. Arch. f. Derm., **1883**.
Bodländer, Derm. Zeitschr., Bd. 10, **1903**.
Boissonas, Ref. Baumgartens Jahresber., **1905**.
Bordoni-Uffreduzzi, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 743, **1894**.
Bosc, P., Thèse de Montpellier, **1893**; Le nouveau Montpellier méd., **1893**.
Brauser, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 66, **1900**.
Brehmer, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 2.
Bressel, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 13.
Brongersma & van de Velde, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, **1903**.
Brönnum, Ref. Münch. med. Wochenschr., **1905**, S. 1457.
Bröse, Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 16—18.
Bruckner & Cristéanu, Septicémie expérimentale par le gonocoque. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1906**.
Bruschettini & Ansaldo, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 44, 512.
Bujwid, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1895**, S. 435.
Bumm, Beitrag zur Kenntnis der Gonorrhöe der weibl. Genitalien. Arch. f. Gynäkol., Bd. 23, **1884**.
— Menschl. Blutserum als Nährboden für pathogene Mikroorganismen. Deutsche med. Wochenschr., **1885**, Nr. 53.
— Der Mikroorganismus der gonorrhoischen Schleimhauterkrankungen „Gonococcus Neisser", Wiesbaden **1885**.
— Ueber die Bedeutung der gonorrhoischen Infektion für die Entstehung schwerer Genitalinfektionen bei der Frau. Wiener med. Presse, **1891**.
— Ueber gonorrhoische Mischinfektion beim Weibe. Deutsche med. Wochenschr., **1887**, Nr. 49.
— Die Phagocytenlehre und der Gonococcus. Münch. med. Wochenschr., **1889**, Nr. 1.

Bumm, Die gonorrhoischen Erkrankungen der weibl. Harn- u. Geschlechtsorgane. Handb. d. Gynäk., Bd. 1, Wiesbaden, J. Veit, 1897.
Burchart, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., 1890, H. 1.
Buschke, Ueber Exantheme bei Gonorrhöe. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 48, 1899.
— Ueber Vulvovaginitis infantum. Therapie der Gegenwart, 1902, H. 3.
Cantani, Riforma med., 1899, Nr. 68, 69, 70.
Casper, Diss. Berlin, 1896, 1897.
— Wirkung des Argent. nitr. Monatsh. f. Urologie, 1898.
Cederkreutz, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 93, 355.
Chameron, Sur la blennorrh. Progrès méd., 1884.
de Christmas, Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 9, Nr. 4, p. 609, 1897 und Nr. 5, 1900.
Cochez & Lemaire, Arch. gén. de méd., T. 7, Nr. 1, 1902.
Cohn, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 1, S. 24.
Collan, Wien. med. Wochenschr., 1897.
Colombini, Rif. med., 1898 und 1900.
— Bakteriol. und experim. Untersuchungen über einen Fall von allgem. gon. Infektion. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 24, Nr. 25, 1898.
— Bakteriol. und histol. Untersuchungen über die Bartholinitis usw. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 48, H. 1, 2.
Councilman, Mallory & Wright, Epidemic cerebrospinalmeningitis and its relation of the other forms of meningitis. Boston 1898.
Crippa, Ueber das Vorkommen der Gonokokken im Sekret der Urethraldrüsen. Wien. med. Presse, 1894, Nr. 26—29.
— Ein Beitrag zur Frage: Wie rasch kann der Gonococcus Neisser das Epithel der Urethra durchdringen? Wien. med. Presse, 1893, Nr. 35, 36.
Crosby, Amer. journ. of med. sc., May 1905.
Csillag, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 40, H. 2 u. 3, p. 361.
Czaplewski, Verhandl. d. allgem. ärztl. Vereins zu Köln vom 2. III. 1903. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 34.
— Ueber die Diagnose der Gonokokken. Münch. med. Wochenschr., 1903, p. 1483.
— Bemerkungen zur Gramschen Methode der Bakterienfärbung. Eine zweckmäßige Nachfärbung zur Gramschen Methode. Hyg. Rundschau, 1896, Nr. 21.
Darier, Arch. d'Ophth., 1889.
Debove, Ref. Baumgartens Jahresber., 1905, S. 214.
Delbanco, Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 48, 1904.
Deyke, Münch. med. Wochenschr., 1896, Nr. 18.
Dieulafoy, Journ. d. prat., 1909, Nr. 16.
Diggelmann, Dissert. Zürich, 1902.
Diday, Thérapeutique des maladies vénériennes. Paris 1867.
Dinkler, Ueber den bakteriol. Befund und die anatom. Veränderungen bei der Urethritis gon. des Mannes. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 26, 195.
Doktor, Centralbl. f. Gynäk., 1905, Nr. 48.
Donné, Cours de microscopie. Paris 1844.
Dreyer, Monatsh. f. Urologie, Bd. 9, 1904.
— Gonokokken in Lymphgefäßen. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 60.
v. Drigalski, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 25.
Drobny, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 46, Nr. 1.
Duval & Lewis, Journ. of med. Research 1905.
Eberhard, Sitzungsber. d. Rostocker Aerzte-Vereins vom II. 1904. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 20.
Eberth, Dissert. Bonn, 1905; Ref. Baumgartens Jahresber., 1905.
Echtermeyer, Dermat. Zeitschr., 1899, Nr. 1.
Eichhorn, Dermat. Zeitschr., 1909, Nr. 7.
Elschnig, Prager med. Wochenschr., 1908, Nr. 1.
Elschnig & Jehle, Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 51.
Eschbaum, Deutsche med. Wochenschr., 1883.
Engel-Reimers, Jahrb. d. Hamburg. Staatsanstalten, 2. Jahrg., Leipzig 1892.
Erb, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 48 und 1907, Nr. 31.
Eulenburg, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 43.
Faure-Beauieu, Ref. La semaine méd., 1907, Nr. 3.
Feinberg, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, Nr. 12.

Finger, Zur pathologischen Anatomie der Blennorrhöe der männlichen Sexualorgane, I. Die chronische Urethralblennorrhöe. Arch. f. Derm. u. Syph., 1891. Ergänzungsh. 1.
— Beiträge zur pathologischen Anatomie der Blennorrhöe der männlichen Sexualorgane. II. Die chronische Urethritis posterior und die chronische Prostatitis. Arch. f. Derm. u. Syph., 1893.
— Die Pathologie und Therapie der Sterilität beim Manne, Leipzig 1898.
— Die Blennorrhöe der Sexualorgane und ihre Komplikationen. 6. Aufl., Deuticke, Leipzig 1905.
Finger, Ghon, A., & Schlagenhaufer, Beiträge zur Biologie des Gonococcus und zur pathologischen Anatomie des gon. Prozesses. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 28, 1894.
— — Ein weiterer Beitrag zur Biologie des Gonococcus und zur pathologischen Anatomie des gon. Prozesses. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 33.
Fischer, B., Münch. med. Wochenschr., 1895, Nr. 49, S. 1156.
Flesch & Wertheimer, Geschlechtskrankheiten und Rechtsschutz. Jena, Fischer, 1903.
Flügel, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 12.
Foulerton, Transactions of the British Instit. of preventive Med., 1897.
Frank, Dermat. Zeitschr., 1895 und Allgem. med. Centralztg., 1899.
Fränkel, C., Der Gonococcus als Erreger diphtheritischer Entzündungen der Augenbindehaut. Hygien. Rundschau, 1898, Nr. 7.
— Ueber das Vorkommen des Meningococcus intracellularis bei eitrigen Entzündungen der Augenbindehaut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 31, 1899.
— Demonstration einer gonokokkenhaltigen vereiterten Corpus-luteum-Cyste. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Vereinsbeil. Nr. 18.
Franz, C., Wien. klin. Wochenschr., 1897, Nr. 15.
v. Frendl, Wien. klin. Wochenschr., 1903.
Frosch, P., & Kolle, Die Mikrokokken in Flügge, Die Mikroorganismen, Bd. 2, 1896.
Fournier, Dict. de médecine et de chirurg. pratiques.
Fürbringer, Die Störungen der Geschlechtsfunktionen des Mannes. Nothnagels spez. Pathologie und Therapie, Wien 1895.
— Tödliche Cerebrospinalmeningitis und akute Gonorrhöe. Deutsche med. Wochenschr., 1896.
Galeczowski, Ref. Baumgartens Jahresber., 1905, S. 215.
Galewsky, Ref. Centralbl. f. d. Erkrankungen der Harn- und Sexualorgane, 1903, S. 173.
Galvagno, Ref. Monatsh. f. prakt. Derm., 1904, S. 173.
Gassmann, Ueber die Beteiligung der Uterusschleimhaut bei der Vulvovaginitis gon. der Kinder. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1901, Nr. 11.
— Beiträge zur Kenntnis der Gon. des Mannes, insbesondere der Prostatitis und Epididymitis. Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane, 1904, S. 345.
Gebhardt, Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 11.
Ghon, Mucha & Wiesner, Verhandl. der Deutschen derm. Gesellsch., 10. Kongreß, 1908, S. 281.
Ghon & Pfeiffer, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 44, 1902.
Ghon & Schlagenhaufer, Beitrag zur Züchtung des Gonococcus Neisser. Wien. klin. Wochenschr., 1893, Nr. 34, S. 619.
— — Ein weiterer Beitrag des Gon. und zur path. Anatomie des gon. Prozesses. Wien. klin. Wochenschr., 16. III. 1898.
Goldberg, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 48, 133.
Greeff, Ueber gon. Augenerkrankungen. Berl. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 6.
— Charité-Annalen, 1905, Jahrg. 29.
Griffith, Ref. Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 31.
Griffon, Ann. des mal. des org. gén.-urin., 1907, p. 261.
Griffon & Nattan-Larrier, Rev. de méd., T. 21, 1901, 10. Jan.
Groenouw, Gräfes Arch. f. Ophthalm., Bd. 52, H. 1, 1901.
Grosz, S., Ueber eine seltene Komplikation der chron. Gonorrhöe usw. Mon. f. Urol., Bd. 7, H. 11, 1902.
— Ueber nicht gonorrh. Urethritis. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 75, 1905.
— Epididymitis gon. Wien. med. Wochenschr., 1897.
Grosz & Kraus, R., Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 45, H. 3, 1898.
Guiard, Paris, Rueff et Co., 1894—1898.

Haab, Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1881.
— Die Mikrokokken der Blennorrh. neonator. Wiesbaden 1881.
Haberda, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. und öffentl. San.-Wesen, 1894, Suppl. und Schmidtmanns Handb. der gerichtl. Med., Bd. 1, 1905.
Haglund, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 30, 1900.
Hall, Brit. med. journ., 1905, Vol. 2, 1341.
Hallier, Zeitschr. f. Parasitenkunde, Bd. 1, 1872.
Hammer, C., Deutsche med. Wochenschr., 1895, Nr. 51, S. 859.
Hansen, Zeitschr. f. Dermat., 1900.
Harris & Haskell, Ref. Baumgartens Jahresber., 1904, S. 243.
Harris, Leed, Mc., & Johnston, Report of a case, with some critical remarks upon G.-C. septicaemia and the G.-C. Bull. of the John Hopkins Hosp., Vol. 13, 263, Oct.
Harris, Normann, Mc. Leed & Dabney, Ref. Baumgartens Jahresber., 1901, S. 72.
Hartung, Verhandl. d. deutsch. dermat. Gesellsch., VI. Kongreß, 1898.
Harmsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, 1906.
Heller, Ueber experim. Blennorhöe im Auge neugeborener Kaninchen usw. Charité-Annalen, Jahrg. 21, 1896.
— Beiträge zur Kasuistik seltener gonorrh. Erkrankungen. Dermatol. Zeitschrift, Bd. 9, 1902.
— Ueber Phlebitis gon. Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 23.
— Ein Fall reiner Gonokokkencystitis. Arch. f. Dermat., 1901.
Henke, M., Diss. Würzburg, 1889.
Hernaudez, Essay analytique sur la non identité des virus gonorrh. et syph., Toulon 1812.
Herz, R., Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 56.
Herzog, Ein Fall von gon. Rückenmarkserkrankung mit seltener Lokalisation. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 29.
Hess, Centralbl. f. Gynäk., 1904, Nr. 22.
Heymann, A clinical and bacteriological study of the Gon. Med. Record, 1895 und 1898.
Hocheisen, Arch. f. Gynäk., Bd. 79, 1906.
Hoeck, Wien. klin. Wochenschr., 1893, Nr. 41.
Hoffmann, Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane, Bd. 14, H. 5, 1903.
v. Hofmann, Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane, 1904, S. 569.
Hogge, Annal. des maladies génit.-urin., 1893.
Holt, Ref. nach Baumgartens Jahresberichte, 1905.
Homberger, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 27, Nr. 14, 15, 1900.
Hone, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 26, 1899.
Horwitz, Wien. klin. Wochenschr., 1893, Nr. 4.
Huber, Ueber Periproctitis gon. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 40, 1897.
— Pericarditis blennorrhoica. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 41, 1904.
Hügel, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 51, 1900.
Hunner & Harris, Ref. Baumgartens Jahresber., 1902, S. 115.
Hunter, A case of acute Endocarditis due to the Micrococcus Gon. Brit. med. journ., 1905, I., p. 525.
— Of the venereal Disease, 1786.
Jadassohn, J., Ueber die Gon. der paraurethralen und präputialen Drüsengänge. Deutsche med. Wochenschr., 1890.
— Die Behandlung der akuten Gon. Deutsche Klinik, Bd. 10, Nr. 1, 1904.
— Ueber die Komplikationen der Blennorrhöe. Deutsche Klinik am Eingange des zwanzigsten Jahrhunderts, Berlin 1906.
— Allgemeine Aetiologie, Pathologie, Diagnose und Therapie der Gonorrhöe in Handbuch der Geschlechtskrankheiten, Bd. 1, Wien u. Leipzig, Alfred Hölder, 1910.
Jakobitz, Zeitschr. f. Hyg., 1907, H. 2.
Jatho, H., Diss. München, 1904.
Jeckstadt, Diss. Königsberg, 1904.
Jesionek, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1898.
Immerwahr, Deutsche Medizinalzeitung, 1893, Nr. 9, S. 104.
Johnston, Ref. Baumgartens Jahresber., 1902.
de Josselin de Jong, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 501.
Jousseaume, Les parasites de l'homme. Thèse de Paris, 1862.
Joung, Ref. Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 3.

Jullien, Gaz. hebd. de méd., 1896.
Jundell, Hygiea, 1900, Nr. 6; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901.
Jundell, J., & Ahman, Ueber die Reinzüchtung des Gon. Neisser. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 38, H. 1, S. 59.
— — Reinzüchtung des Gonococcus Neisser in zwei Fällen gon. Metastase. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 39, H. 2, S. 195.
Jung, Centralbl. f. Gynäk., 1904, Nr. 33.
Kankarowitsch, ref. Dermat. Centralbl., 1902, S. 184.
Karo, Berl. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 4.
Kast, Inaug.-Diss., 1894.
Kehrer, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 36.
Keller, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 57, 1896.
Kiefer, Zur Kultur des Gonococcus Neisser. Berl. klin. Wochenschr., 1895.
— Bakteriologische Studien zur Frage der weiblichen Gonokokken. Beitrag zur Geburtsh. u. Gynäk., Festschr. f. A. Martin, 1895.
— Zur Differentialdiagnose des Erregers der epidemischen Cerebrospinalmeningitis und der Gonorrhöe. Berl. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 28.
Kienböck, Samml. klin. Vortr., H. 315, 1902.
Kimball, Med. Record., Nov. 1903.
Koelichen, Ref. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 40, 229.
König, Berl. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 47.
Koplik, Journ. of cutan. and genito-urin. diseases, 1893.
Kornfeld, Wien. med. Wochenschr., 1902, Nr. 36—41.
Kossmann, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 12.
Kral, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 28, 1894.
Kratter, Ueber die Verwertbarkeit des Gonokokkenbefundes für die gerichtl. Medizin. Berl. klin. Wochenschr., 1890, Nr. 42.
— Mitteilung über Formbeständigkeit und Virulenzdauer der Gonokokken. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, 1894.
Krause, Centralbl. f. Augenheilk., 1882.
Krause, P., Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 19.
Krogius, Centralbl. f. Bakt., 1893 und Helsingfors 1892.
Krönig, Centralbl. f. Gynäk., 1893, S. 239.
Kroner, Arch. f. Gyn., Bd. 25, 1884.
Krukenberg, Klin. Monatsh. f. Augenheilk., Bd. 2, 37 u. 38.
Krzystalowicz, Monatssch. f. prakt. Derm., Bd. 36, S. 302.
Kucharcewsky, Ref. Baumgartens Jahresber., 1900, S. 93.
Kühle, Prakt. Anleit. z. mikrosk. Nachweis der Bakterien in tier. Geweben. Leipzig 1888.
Külbs, Wien. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 1.
Kurka, Wien. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 40.
Kutscher, Die mikroskopisch-bakteriologische Diagnose der gonorrhoischen Infektion. Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 46.
— Ein Beitrag zur Züchtung des Meningococcus. Centralbl. f. Bakt., 1907.
Labusquière, Annal. de thérap. dermat. et syph., 1904; Ref. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 40.
Laitinen, Centralbl. f. Bakt., Abt. 1, Bd. 23, Nr. 20.
Lang, Arch. f. Dermat., 1893.
Langlebert, Traité théorique et pratique des maladies vénériennes, Paris 1864.
Lanz, A., Ein neues Verfahren der Gonokokkenfärbung. Deutsche med. Wochenschrift, 1894, Nr. 9, S. 200.
— Ueber die Lagerung der Gonokokken im Trippersekret. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 52, H. 1.
— Ueber die Färbung des Trippersekrets mit Anilinfarbgemischen. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 40.
Lapersonne, Journ. de méd. et de chir. prat., 1905; Ref. Baumgartens Jahresber., 1905, S. 215.
Lautier, Thèse, Bordeaux 1908.
Layne, Louisville Journ., 1903, Oktober; Ref. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 39, 1904.
Lazarus, Arch. f. Laryngologie, Bd. 5, 1896. Festschr. f. B. Fränkel.
Légrain & Legay, Ann. des mal. des org. génito-urin., 1891, Okt.; Ref. Baumgartens Jahresber., 1891.
Lehmann, Diss. Berlin, 1905.
Lenhartz, Ueber akute ulzeröse Endocarditis. Münch. med. Wochenschr., 1897.

Lenhartz, Sitzung d. biolog. Abteil. d. ärztl. Ver. z. Hamburg vom 12. X. 1897; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 47.
Leopold & Wessel, Arch. f. Gyn., Bd. 24, 1884.
Lesser, Tripperrheumatismus und Lymphangitis beider Vorder- u. Oberarme. Monatsschr. f. prakt. Derm., Bd. 34, S. 579.
— Ehe und venerische Krankheiten. Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 23.
— Conjunctivitis duplex rheum. nach Gonorrhoe. Sitzung der Charité-Aerzte, 10. VII. 1902; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 29.
v. Leszcynski, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 71, 1904.
Leistikow, Charité-Annalen, 1882 und Berl. klin. Wochenschr., 1882.
v. Leyden, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 21, 1892.
Liégois, Ann. de Dermatol., 1906, Nr. 5.
Lier & Ascher, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. 18, 1890.
v. Lingelsheim, Klin. Jahrb., Bd. 15, 1906.
Lipschütz, B., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, 1904.
Loeb, Monatsbl. f. Urologie, Bd. 10, 1905.
Löffler, Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 5.
Löwenhardt, Wien. med. Presse, 6. XI. 1898.
Mandl, Monatsh. f. Geb. u. Gyn., Bd. 5, 1897.
Marcovich, Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 44.
Marini, Il Morgagni, 1909, Nr. 1.
Markheim, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 72, 1902.
v. Marschalko, Tripper und seine Verhütung. Kassel 1900.
Martini & Rhode, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 32.
Mazza, zit. nach Bordoni-Uffreduzzi.
Menge, Ein Beitrag zur Kultur des Gonococcus. Centralbl. f. Gyn., 1893, Nr. 8.
— Ueber die gon. Erkrankung der Tuben und des Bauchfells. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 21, 1891.
— Ueber die Flora des gesunden und kranken weibl. Genitaltraktus. Centralbl. f. Gyn., 1895, Nr. 29, S. 769.
Menge & Krönig, Bakteriologie des weibl. Genitalkanals. Leipzig, Georgi, 1897.
Menzer, J., Diss. Bonn, 1901.
Meyer, F., Ueber chronische Gonorrhoe mit Gonokokkennachweis. Deutsche med. Wochenschr., 1903, S. 642.
— Gon. Panaritium. Deutsche med. Wochenschr., 1903.
— Sitzungsber. d. Ver. f. innere Med., Berlin, 8. VI. 1903; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 24.
Michaelis, Sitzungber. d. Ver. f. innere Med., Berlin, 8. VII. 1901; ref. Berl. Wochenschr., 1901, Nr. 34.
Mirabeau, Centralbl. f. Gyn., Bd. 40, 1899.
Moltschanoff, Münch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 31.
Morre, Lancet, 1903, Vol. 2, p. 1714.
Morax, Recherches bact. sur l'étiologie des conjonctivites aigues. Bibl. gén. de Méd. Paris 1894.
Morel & Dalous, Journ. des mal. cut. et syph., 1905, p. 425.
Mosca, Journ. intern. d. sc. méd., 1903, Nr. 88.
Moskalew, Russky Wratsch, Nr. 9; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 32, S. 1603.
Mosny & Beaufumé, Soc. méd. des hôp. de Paris, 23. XII. 1904; Ref. Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sex.-Organe, Bd. 16, 524, 1905.
Mucha, Verh. der deutschen derm. Gesellsch., 10. Kongr., 1908, p. 277.
Mühsam, Mitteil. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir., Bd. 11, H. 5, 1898.
Muscatello, zit. nach Kossmann.
Mysing, Inaug.-Diss. Kiel, 1900.
Nagano, Centralbl. f. Bakt., 1902, Nr. 32.
Nasse & Rindfleisch, Volkmann-Sammlung klin. Vorträge, N. F., Nr. 181. Leipzig 1897.
Nastjukoff, Russ. Wratsch, 1893, Nr. 33 u. 34.
Nattan-Larrier, Arch. gén. de méd., 1904, Nr. 13.
Neisser, A., Ueber eine der Gonorrhöe eigentümliche Micrococcusform. Centralbl. f. d. med. Wissenschaft, 1879, Nr. 28.
— Die Mikroben der Gon. Deutsche med. Wochenschr., 1882.
— Bedeutung der Gon. für Diagnose und Therapie. Verh. der deutschen derm. Ges., 1. Kongr., Wien 1889.

Neisser, A., Ueber die Ansteckungsfähigkeit der chron. Gonorrhöe. Vers. deutscher Naturforscher zu Straßburg, 1885.
— Welchen Wert hat die mikroskopische Gonokokkenuntersuchung? Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 29/30.
— Forensische Gon.-Fragen. Aerztl. Sachverständigen-Zeitung, 1895, Nr. 12, S. 133.
— Verhütung der gon. Urethralinfektion. Deutsche med. Zeitschr., 1895.
— Ueber die Bedeutung der Gon. für Diagnose und Therapie der weibl. Gon. Verh. d. 68. Vers. deutscher Naturforscher u. Aerzte in Frankfurt a. M. Gemeins. Sitzung d. derm. u. gyn. Abt., Bd. 2, 1896.
Neisser & Putzler, Verhandlungen der deutschen dermat. Gesellschaft, 1894, S. 325.
Neisser & Scholtz, W., Handb. d. path. Mikroorganismen von Kolle & Wassermann, Bd. 3, 1903.
Neisser, E., Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 15.
Nicolaysen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, Nr. 12/13, S. 305, 1897.
Nieden, Vortrag auf der 15. Jahresversammlung rhein.-westfäl. Augenärzte in Bonn. 4. VI. 1905; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 33.
Nobl, G., Klin. Beitrag zur Biologie der Gonokokken. Wien. klin. Rundschau, 1901, Nr. 47.
— Pathologie der blennorrhoischen und venerischen Lymphgefäßerkrankungen. Wien und Leipzig, Deuticke, 1901.
— Ueber den Fersenschmerz der Blennorrhöe-Kranken. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 24, 1903.
— Sitzungsber. d. Wien. med. Doktoren-Kolleg. Ref. Münch. med. Wochenschrift, 1903, Nr. 16.
Noeggerath, Latente Gonorrhöe des Weibes. Bonn 1872.
Noguès, Ann. des mal. des org. gén.-urin., 1908, Nr. 17, p. 1288.
Noguès & Wassermann, Ann. des mal. des org. gén.-urin. 1899. Ref. Baumgartens Jahresber., 1899.
v. Notthaft, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 70, 1904.
Nürnberger, Diss. Erlangen, 1904; Ref. Baumgartens Jahresber., 1894, S. 108.
Oppenheimer, Arch. f. Gynäk., Bd. 25, 1884.
Orcel, Lyon. méd., Sept. 1887.
Orlow, Verhandlungen der Moskauer venerol. und dermatol. Gesellschaft 1899 bis 1900. Bd. 9. Zitiert nach Baermann, Zeitschr. f. Bek. d. Geschlechtskrankh., 1904.
Osler, Brit. med. journ., 1899, Vol. 1, p. 1517.
Paldrock, Ein Fall multipler Gelenkaffektionen bei chron. Gonorrhöe mit Ung. cin. behandelt. St. Petersb. med. Wochenschr., 1900, Nr. 26.
— Die Wirkung der gebräuchlichsten Antiblennorrhoica auf Gonokokken. Derm. Centralbl., Nov. 1905.
— Der Gonococcus Neisseri. Dorpat 1908.
— Vergleich. Betrachtungen über die Bedeutung der mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchung bei der Diagnose der Gonorrhöe. Journ. russe des mal. cut., 1908.
Panichi, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle, 1904, Nr. 4. Ref. Baumgartens Jahresber., 1904.
Pappenheim, A., Ueber Gonokokken-Färbung. Mon. f. prakt. Derm., Bd. 36, 361.
Paul, Sitzungsber. der med. Sekt. der schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur. Breslau, 10. II. 1905; Ref. Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 9.
Paulsen, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 35.
Petit, Indépend. méd., 14. XII. 1899; Ref. Baumgartens Jahresber., 1900, S. 83.
Petit & Wassermann, Ann. des mal. des org. gén.-urin., 1891.
Petruschky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 154, 1901.
Pezzoli, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 34, H. 1 u. 2, 1896.
Pfeiffer, H., Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 69, 1904.
Pick, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 31 u. 32.
Pick & Jacobsohn, Berl. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 36.
Picker, R., Ein Fall von Rectalblennorrhöe beim Manne usw. Centralbl. f. d. Krankh. der Harn- und Sexualorgane, Bd. 16, 1905.
— Bakteriologische Studien über den Gonococcus, Wachstum auf serumfreien Nährböden usw. Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 43, S. 122.
— Klinische Studien über den Gonococcus. Wien. klin. Wochenschr., 1908, 13.

Pinto, A., Ref. Mon. f. prakt. Derm., Bd. 41, 462.
Piorkowski, Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 14.
Plato, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 49.
Podres, Arch. f. Derm., Bd. 12, 1885.
Pölchen, Virch. Arch., Bd. 127, 1892.
Pompéani, Thèse de Paris, 1898.
Porges, Prag. med. Wochenschr., 1904, Nr. 53.
Porosz, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 92, 141.
Posner, C., Ueber den Wert der May-Grünwaldschen Färbung für die Untersuchung des gonorrh. Eiters. Deutsche med. Zeit., 1904, Nr. 2.
Prochaska, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 83, 184, 1905 und Virch. Arch., 1901.
v. Rad, Sitzungsbericht des ärztl. Vereins Nürnberg 1900. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 49.
Reinhard, Pionierbat. Nr. 14. Veröffentl. auf dem Gebiete des Mil.-San.-Wesens, 1905, H. 31.
— Ein Fall von Gonokokken-Otitis. Monatsschr. f. Ohrenheilk., 1907, S. 436.
Rendu & Hallé, Bull. de la soc. méd. des hôpitaux, 1897, p. 1325.
Reuter, Biologische Abteilung des ärztl. Vereins zu Hamburg, 6. VI. 1905. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 34.
Reye, Sitzungsbericht des ärztl. Vereins zu Hamburg vom 1. XII. 1903. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 50.
Richter, Dermat. Zeitschr., 1900.
Roscher, Mon. f. Augenheilk., 40. Jahrg., 1902, Nr. 2, S. 36.
Rosinski, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 22, H. 1 u. 2, 1891.
Roth, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 22, S. 1041.
Rothe, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 645, 1908.
Rothmann, Wratsch, 1905, Nr. 28; Mon. f. prakt. Derm., Bd. 41, 517.
Rottenbiller, Sitzungsber. des Budapester Kgl. Aerztevereins. 5. XII. 1903. Ref. Centralbl. f. d. Krankh. der Harn- und Sexualorgane, Bd. 15, 1904.
Rovsing, Annal. des malad. des org. gén.-urin, 1897.
Roux, G., Arch. gén. de méd., 1886.
Rudeck, Berlin, Barsdorf, 1902.
Rudski, Ref. Monatsschr. f. prakt. Derm., Bd. 39, 1904.
Ruppel, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 34, S. 1366.
Salomon, Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 9.
Sattler & Schirmer, Centralbl. f. Gynäk., 1882.
Sée, M., Culture de gonocoque sur le sang gélosé de Besançon-Griffon. Ann. de Derm. et de Syph., 1900, Nr. 7.
Seifert, Jahrbuch f. Kinderheilk., 1896.
Selenew, Ref. Monatsschr. f. prakt. Derm., 1905.
Silvestrini, Ref. Monatsschr. f. prakt. Derm., 1904, S. 207.
Schäffer, J., Ueber Desinfektionsversuche an Gonokokken. Fortschr. d. Med., 1896, Nr. 5 und 1897, Nr. 21.
— Ueber eine neue Bakterienfärbung und ihre spez. Verwertung bei Gonokokken. 5. Kongr. d. derm. Ges. in Graz, 1895.
— Gonokokken, Ergebnisse der allg. Pathologie und path. Anatomie der Menschen und der Tiere. Herausgegeben von Lubarsch & Ostertag, 1896, S. 131.
— Beitrag zur Frage der Gon.-Toxine. Fortschr. d. Med., Bd. 15, 813, Nr. 20.
Schanz, F., Ueber die Variabilität der Gonokokken. Deutsche med. Wochenschrift, 1904, Nr. 10.
— Zur Augenentzündung der Neugeborenen. Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 47.
Schaper, Berl. klin. Wochenschr., 1899.
Scherk, Reichs-Med.-Anzeiger, 1903, Nr. 7.
Scholtz, Kolle-Wassermanns Handb., Bd. 3, 1903.
— Ueber die Bedeutung und die bakt. Untersuchung der Urinfilamente usw. Beiträge zur Derm. u. Syph. Festschr. f. Hofrat Neumann, 1901.
— Beiträge zur Biologie des Gonococcus. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 49, H. 1.
— Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Gonorrhöe des Mannes. Jena, Fischer, 1904.
— Prinzipien der Gon.-Behandlung. Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 23, S. 935.
Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 34—36.

Schridde, Histol. Untersuchungen der Conjunctivitis blennorrhoica neonatorum. Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 14, Nr. 6.
— Die histol. Diagnose der Salpingitis gon. Deutsche med. Wochenschr., 1908, S. 1251.
v. Schrötter, H., & Winkler, Ueber Reinkulturen der Gon. Monatsh. f. prakt. Dermat., 1890.
Schütz, C., Münch. med. Wochenschr., 1889, Nr. 14.
Schultz, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 1.
Steinschneider, Zur Differenzierung der Gon. Berl. klin. Wochenschr., 1890, Nr. 24.
— Ueber die Differenzierung der Gon. durch das Züchtungs- und Färbungsverfahren. Wien. med. Wochenschr., 1897, Nr. 13 u. 14.
— Eidotteragar, ein Gon.-Nährboden. Berl. klin. Wochenschr., 1897, Nr. 18.
— Ueber den forensischen Wert der Gon.-Differenzierung durch mikroskopische Untersuchungen usw. Aerztl. Sachverständigen-Zeitung, 1898, Nr. 6.
— Ueber die Kultur der Gon. Berl. klin. Wochenschr., 1893, Nr. 29.
Steinschneider & Galewsky, Verh. d. deutschen derm. Gesellsch., 1889, S. 159.
Steinschneider & Schäffer, Ueber die Widerstandsfähigkeit der Gon. gegen Desinfizientien usw. Verh. d. deutschen dermat. Gesellsch. in Breslau, 1894, 6. Kongr., Wien 1894.
— — Zur Biologie der Gonokokken. Berl. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 45.
Stern, Ed., Intern. Centralbl. f. d. Pathol. der Harn- und Sexualorgane. Bd. 1, S. 382.
Sticker, Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, Bd. 24, 1901.
Ströhmberg, Russ. Journ. f. Haut- und Geschlechtskrankh., Bd. 2, Nr. 9, 1901.
Strong, Journ. of the Americ. med. Ass., May 14, 1904.
Stross, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 38, S. 491.
Thaler, Diss. Rostock, 1906/07.
Thalmann, Zur Biologie der Gon. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27 u. 31.
Thayer, Americ. journ. of med. sc., Nov. 1905.
Thayer & Blumer, Berl. klin. Wochenschr., 1896.
Thayer & Lazeare, Journ. of exper. med., 1899.
Touton, K., Weitere Beiträge zur Lehre von der gon. Erkrankung der Talgdrüsen am Penis nebst Bemerkungen zur Pathologie des gon. Prozesses. Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 51.
— Der Gonococcus und seine Beziehungen zu den blennorrhoischen Prozessen. Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 21.
— Ueber Provokation latenter Gon. Zeitschr. f. prakt. Aerzte, 1896, Nr. 19.
— Die Gonokokken im Gewebe der Bartholinischen Drüse. Arch. f. Derm. u. Syph., 1893, S. 181.
Uhma, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 50, H. 2.
Ullmann, K., Osteomyelitis gonorrhoica. Wien. med. Presse, 1900, Nr. 49.
— Blenorrhoische Iritis. Verhandl. d. Wien. Derm. Ges., 14. X. 1905; Ref. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 42, S. 83.
Ullmann, H., Ueber Allgemeininfektionen nach Gonorrhöe. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 69, 1901.
Unger, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 51,
Urbahn, H., Ein Beitrag zur Gon.-Lehre. Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane, Bd. 13, H. 3.
— Die Gon.-Kultur u. ihre diagnostische Bedeutung. Münch. med. Wochenschr., 1903, S. 1529.
— Verhandl. d. ärztl. Vereins zu Köln. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 35.
— Ein Beitrag zur Gon.-Lehre. Arch. f. Augenheilk., Ergh. 44. Wiesbaden, Bergmann, 1901.
Vannod, Contribution à l'étude du gonocoque. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 44.
— L'agar ordinaire, comme milieu de culture du Gon. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, 162.
Variot & Sebilleau, Gaz. des hôpitaux, 1904, Nr. 28.
Veillon, A., Ann. de derm. et de syph., 1898, Nr. 1.
Vines, Brit. med. journ., 1903, Vol. 1, p. 425.
Voss, Dermat. Zeitschr., Febr. 1905.

Wälsch, Prag. med. Wochenschr., 1901; Ref. Baumgartens Jahresber., 1901.
v. Wahl, Zur Gon.-Färbung. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, 1903.
— Fehlerquellen bei Gon.-Untersuchungen. St. Petersb. med. Wochenschr., 1906, Nr. 42; Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 48, S. 1967.
Warfield, Univ. of Pennsylvan. Med. Bull., 1903; Ref. Baumgartens Jahresber., 1903.
v. Wassermann, A., Ueber Gonokokkenkultur und -gift. Berl. klin. Wochenschr., 1897, Nr. 32.
— Weitere Mitteil. über Gonokokkenkultur und -gift. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898.
Wassermann, M., Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 8.
Weichselbaum, Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887.
Weichselbaum & Ghon, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 24.
Weinrich, Recherches sur la coloration du gonocoque. Ann. des mal. des org. gén.-urin., 1898, p. 504.
— Ueber die Färbbarkeit des Gonococcus und sein Verhalten zur Gramschen Methode. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 24, Nr. 6—7.
— Die bakteriolog. Untersuchungsmethoden bei chron. Gon. des Mannes. Diss. Berlin, 1893.
Welander, Quelques recherches sur les microbes path. de la blenorrh. Gaz. méd., 1884.
— Ueber die Behandlung der Gonorrhöe mit Protargol. Arch. f. Derm., 1898.
— Beiträge zur Frage der Uebertragung der Gonokokken bei Augenblennorrhöe. Wien. klin. Rundschau, 1896, Nr. 52.
— Gibt es eine Vaginitis gon. bei erwachsenen Frauen. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 24, 1892.
Welt-Kakels, New York and Philadelphia med. journ., 1904; Ref. Baumgartens Jahresber., 1904, S. 231.
Wendt, New York med. Presse, 1887.
Wermel, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, Nr. 14/15.
Werbitzki, Ref. Petersburger med. Wochenschr., 1899, Nr. 49.
Wertheim, E., Zur Kenntnis der Gon. beim Weibe. Wiener klin. Wochenschr., 1890.
— Reinzüchtung der Gon. durch Plattenkultur. Deutsche med. Wochenschr., 1891.
— Arch. f. Gynäkol., 1892.
— Die aszendierende Gon. beim Weibe. Arch. f. Gyn., Bd. 41, H. 1, 1891.
— Zur Frage von den Rezidiven und der Uebertragbarkeit der Gonokokken. Wien. klin. Wochenschr., 1894, S. 441.
— Ueber den Nachweis von Gonokokken in Blutgefäßen. Zentralbl. f. Gyn., 1896, Nr. 23.
— Zur gonorrh. Cystitis. Wien. klin. Wochenschr., 1895.
— Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 35, 1896.
— Ueber das Verhalten des Gon. auf künstl. Nährböden. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 51, H. 1.
Westenhoeffer, Berl. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 39 u. 40.
Widal, Ref. La semaine méd., 1905, p. 319.
Wildbolz, H., Zur Biologie der Gonokokken. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Nr. 4, S. 128.
— Bakteriologische Studien über Gonococcus Neisser. Arch. f. Derm. u. Syph., 1902.
— Der Gon. v. Winkel. Handb. der Geburtsh., Bd. 3, II. Teil, 1906.
Winkler, Ueber den färberischen Nachweis des Gon.-Todes. Derm. Centralbl., Bd. 11, Nr. 4.
— Die Lebenstätigkeit der Gonokokken im Trippereiter, 9. Kongr. d. deutschen derm. Ges. Bern; Monatsschr. f. prakt. Derm., Bd. 53, 1906.
— Ueber intraurethrale Lebendfärbung der Leukocyten und Epithelzellen. Ebd., Bd. 46, 5.
— Zum Nachweis der Gonokokken in Urethralfäden. Ebenda, Bd. 33, Nr. 6.
Wintersteiner, Wien. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 41.
Witte, Pathogenese der gon. Epididymitis. Arch. f. Dermat., 1899.
Wolbarst, Journ. of the Amer. med. Ass., Sept. 1901.
Wolff, M., Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 29.
Woods, Americ. journ. of med. sc., 1903.
Wossidlo, Berlin, Enslin, 1903.

Wynn, Lancet, 1905, Vol. 1.
Wyssokowitsch, W., Russ. Wratsch, 1895, Nr. 2, p. 29.
Young, The Gonococcus. Journ. of cut. and genito-urinary diseases, 1900.
Zabel, Diss. Halle, 1903.
Zabludowskaja-Mett, Ref. Monatsschr. f. prakt. Derm., 1903.
v. Zeissl, M., Lehrb. der vener. Erkrankungen. Stuttgart, Enke, 1902.
— Tripper und Ehe. Wien. med. Presse, 1900, Nr. 46.
— Diagnose und Therapie des Trippers. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1903.
— Die Gonorrhöe des Mannes. Berlin 1903.
Zieler, K., Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anatomie, Bd. 14, 1903.
Zupnik, Berl. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 53.
Zweifel, Arch. f. Gyn., Bd. 22, 1884.

X.

Immunität bei Gonorrhöe.

Von

Professor Dr. **Carl Bruck**

in Breslau.

I. Natürliche angeborene Immunität.

Die alte Erkenntnis, daß der Gonococcus ausschließlich für den Menschen infektiös ist, hat auch heute noch keine Aenderung erfahren. Aus allen bisher vorliegenden Mitteilungen ergibt sich, daß eine wirkliche Infektion irgendeines Versuchstieres durch Gonokokken bisher niemals geglückt ist und daß wir daher eine allgemein verbreitete und nur gerade für den Menschen fehlende natürliche angeborene Immunität annehmen müssen. Allerdings muß man bei den Versuchen, durch Gonokokken Krankheitserscheinungen beim Tiere zu erzeugen, scharf unterscheiden zwischen solchen, bei denen lebende und sich vermehrende Gonokokken eine echte Infektion setzen sollen, und solchen, bei denen lokalisiert bleibende, absterbende oder tote Erreger durch Produktion von Giftstoffen pathogen wirken. Wenn die zweite Reihe dieser Versuche gewisse an anderer Stelle dieses Handbuches geschilderte Resultate aufzuweisen hat (Wassermann), so ist das Gesamtergebnis der ersteren trotz einiger gegenteiliger Angaben bisher ein völlig negatives. Jedenfalls ist es nie gelungen, ein der menschlichen Gonorrhöe identisches oder analoges Krankheitsbild an irgendeiner der sichtbaren Schleimhäute am Tiere zu erzeugen. Selbst die an anthropoiden Affen von mir vorgenommenen Versuche schlugen völlig fehl.

Die Angaben über gelungene Infektionen sind ziemlich spärlich. So beschrieb Wertheim eine bei weißen Mäusen, denen Gonokokken und Serumagar intraperitoneal verimpft worden waren, eine akute Peritonitis, bei der sich noch bis zum 5. Tage Gonokokken nachweisen ließen. Maslakowsky, Moskalew, Halle und Veillon sahen ebenfalls bei weißen Mäusen umschriebene Peritonitiden mit lokaler Gonokokkenvermehrung. Ferner sei noch die später niemals bestätigte Beobachtung von Heller, der bei jungen Kaninchen schwere, bis 5 Wochen dauernde Ophthalmoblennorrhöe erzielt haben will, sowie die Angaben über artifiziell erzeugte Genitalblennorrhöe bei einer Hündin (Hewes), beim Hunde und Kaninchen (Colombini) und einer echten gonorrhoischen Gelenkentzündung (Sorrentino) genannt.

Demgegenüber liegt in der Literatur über negative Inokulationsversuche eine große Anzahl von Mitteilungen vor (Neisser, Leistikow, Krause, Bumm, Steinschneider, Finger, Ghon und Schlagenhaufer, Nikolaysen, Raymond, Heiman, Grosz und Kraus, Charrier, Scholtz, Schäffer, de Christmas, Morax, Jadassohn, Deyke u. a.).

Scholtz fand nach intraperitonealer Injektion großer Dosen nur noch nach 20 Stunden lebende Gonokokken, und glaubt den durch diese Dosen gesetzten Temperatursturz zur Erklärung für die vorübergehende Vermehrung der Gonokokken im Körper heranziehen zu dürfen.

Auch Wildbolz konstatierte nach intraperitonealer Injektion eine echte, wenn auch vorübergehende Vermehrung; nach 2—3 Tagen war jedoch die Bauchhöhle wieder frei von Gonokokken.

Bei subkutaner Impfung entsteht keine Entzündung (Steinschneider & Schäffer, Reale u. a.); allenfalls werden sterile Abszesse beobachtet (Maslakowsky).

Nach intravenöser Injektion konnten von Pompeani noch nach 48 Stunden Gonokokken im Blute gefunden werden.

Nach Injektion lebender Gonokokken in die vordere Augenkammer des Kaninchens entsteht eine Eiterung, die jedoch schon nach 3 Tagen steril ist (Bruck, Meirowsky).

Bei intrapleuraler Einverleibung entsteht zwar eine serofibrinöse Pleuritis. Gonokokken können aber gar nicht oder nur ganz vorübergehend nachgewiesen werden (Jundell, Pizzini).

Ebenso resultatlos verlaufen Impfungen auf das Endocard (F. Meyer), Pericard (Jundell) und die Meningen (van Steenberghe & Grysez).

Wenn somit eine einwandsfrei echte Infektion eines Versuchstieres mit Gonokokken trotz zahlreicher Versuche und verschiedenster Modifikationen der Technik bisher nicht erzielt wurden, wir also vorläufig an einer nur beim Menschen fehlenden natürlichen Immunität festhalten müssen, so ist es doch nicht ausgeschlossen, daß auch die Uebertragung der Gonorrhöe auf das Tier nur eine Frage der Zeit und der Technik ist. Haben wir doch bei der jahrhundertelang als für Tiere unschädlich geltenden Syphilis unsere Meinung ebenfalls gründlich ändern müssen. Mit der Entdeckung der künstlichen Uebertragung der Gonorrhöe würde jedoch eine neue Epoche der Gonorrhöeforschung beginnen, die ungemein wichtige Fragen, insbesondere die Immunitätsverhältnisse der experimentellen Bearbeitung zugängig machen würde!

Worauf die natürliche Immunität der Tiere, insbesondere der Schleimhäute gegenüber dem Gonococcus, beruht, läßt sich mit Sicherheit nicht sagen. Daß rein anatomische Gründe ausschlaggebend sind, ist nicht gut anzunehmen. Auch für humorale Einflüsse sind zum mindesten keine Anhaltspunkte vorhanden. Eher dürfte schon die bei den meisten Tieren vorhandene erhöhte Körpertemperatur eine Rolle spielen, wenn auch die bisherigen vom Verfasser und anderen unternommenen Versuche, durch künstliche Herabsetzung der Temperatur ein Wachstum der Gonokokken zu erzielen, noch zu keinem Resultate geführt haben. Ausschlaggebend jedoch dürfte wohl die schon bei der Kultivierung von Gonokokken auf künstlichen Nährböden zu beobachtende Affinität dieser Mikroorganismen zu genuinem menschlichen Eiweiß sein, die sein Wachstum dort, wo ihm nur tierisches Eiweiß geboten wird, zu einem kümmerlichen macht bzw. ganz verhindert.

Eine natürliche angeborene Immunität einzelner menschlicher Individuen gegenüber der Gonorrhöe gibt es nicht. Ver-

einzelte Angaben der Literatur, die im entgegengesetzten Sinne zu sprechen scheinen (Welander, Epstein u. a.) können die Beweiskraft der tausendfachen klinischen Erfahrung und der zahlreichen bisher vorgenommenen und stets von positivem Erfolge begleiteten artifiziellen Infektionen an Menschen nicht erschüttern.

Allenfalls kann man als „lokale Immunität" die verschieden große Empfänglichkeit einzelner Organe bzw. Schleimhäute gegenüber dem Gonococcus und die Rolle, die das Lebensalter hierbei spielt, bezeichnen. Wir wissen, daß z. B. die Urethral- und Rectalschleimhaut zu jeder Zeit, die Vagina und Conjunctiva im Kindesalter hoch empfänglich sind, während beim Erwachsenen die Vagina fast überhaupt nie, die Conjunctiva ungleich seltener erkrankt. Ferner gehört eine Erkrankung der Blasen- und Mundschleimhaut zu den großen Seltenheiten. Daß für die Erklärung der verschiedenen Empfänglichkeit in erster Linie histologische Differenzen (Plattenepithel ist bedeutend widerstandsfähiger als Zylinderepithel) in Betracht kommen, dürfte zweifellos sein, wenn man auch zugeben muß, daß diese Unterschiede zum Teil noch wenig erforscht, zum Teil so unbedeutend sind, daß man wohl noch an andere Hilfsmomente denken muß. Hierzu kommt noch die von Jadassohn mit Recht hervorgehobene Erscheinung, daß die Widerstandsfähigkeit durch äußere Umstände rasch geändert werden kann (gonorrhoische Cystitis bei Urinretention, Vaginitis bei Mazeration des Epithels etc.).

Wenn, wie gesagt, das Vorkommen einer angeborenen Immunität einzelner Individuen gegenüber dem Gonococcus geleugnet werden muß, so ist eine individuelle Disposition gewisser Individuen zur gonorrhoischen Infektion nicht zu verkennen. Allerdings sind die disponierenden Momente in der weitaus meisten Zahl der Fälle nachweislich ganz äußerlicher Natur und haben mit etwaigen Immunitätsvorgängen nicht das geringste zu tun. So ist es bekannt, daß z. B. langdauernder und wiederholter Coitus, weites Orificium urethrae, langes Praeputium mehr zur gonorrhoischen Infektion disponiert, als wenn das Gegenteil der Fall ist. Anders liegen die Verhältnisse schon bei der sicher vorhandenen Disposition einzelner Individuen zu gonorrhoischen Metastasen (Jadassohn). Wenn man mit Jadassohn diejenigen Fälle ausschließt, die durch einen und denselben Gonokokkenstamm hervorgerufen worden sind, dessen erhöhte Virulenz vielleicht zur Erklärung für das gehäufte Auftreten der Metastasen genügen kann, so bleiben doch noch solche übrig (wiederholte Metastasen bei wiederholten Gonorrhöen; Metastasen bei mit verschiedenen Stämmen infizierten Brüdern etc.), deren individuelle Disposition vielleicht durch anatomische Momente (oberflächliche Lage der Kapillaren in der Urethra) (Finger) befriedigend erklärt werden können, die aber immerhin an Unterschiede biochemischer Natur denken lassen (Tommasoli, Wohl).

II. Erworbene Immunität.

Ebensowenig wie über das Vorkommen einer angeborenen Immunität des Menschen gegenüber der Gonorrhöe wissen wir von dem einer erworbenen. Es ist sowohl durch zahlreiche Experimente (Finger, Ghon, Schlagenhaufer) als durch die klinische Erfahrung erwiesen, daß

1) das Ueberstehen einer Gonorrhöe nie vor einer Neuinfektion,

2) eine Schleimhautgonorrhöe nicht vor einer Metastasierung,

3) eine bereits bestehende oder geheilte Gonokokkenallgemeininfektion nicht vor einer Neuerkrankung einer Schleimhaut, und endlich

4) eine noch bestehende (chronische) Gonorrhöe nicht vor einer Neuinfektion (Superinfektion) schützt.

Er läßt sich also eine echte erworbene (auch nicht temporäre) Immunität weder nach Ueberstehen, noch während der Krankheit nachweisen.

Und doch dürfen zwei klinische Erscheinungen nicht übersehen werden, die das Vorkommen von Immunitätsvorgängen zum mindesten nahelegen, wenn auch vorläufig der Beweis hierfür nicht erbracht werden kann.

Zunächst gehört hierher die häufig zu machende Erfahrung, daß das Auftreten einer Epididymitis von einem Rückgang bzw. temporärem Verschwinden der Urethralblennorrhöe gefolgt ist. Man glaubte zur Erklärung hierfür das Fieber oder eine „Ableitung" heranziehen zu müssen, obwohl dieselbe Erscheinung auch bei fieberfreien Fällen zu beobachten ist. Viel wahrscheinlicher ist es, mit Jadassohn Immunitätsvorgänge anzunehmen, da „bei einer akuten Epididymitis wie bei ähnlichen Prozessen die von Gonokokken gebildeten Giftstoffe in größerer Menge zur Resorption gelangen als bei Schleimhautgonorrhöen und in ganz anderer Weise zur Bildung von Antistoffen Veranlassung geben". Hiermit steht das von mir zuerst nachgewiesene Auftreten von komplementbindenden Substanzen im Blute von Epididymitikern im Einklang.

Die zweite vielleicht ebenfalls auf abortiven Immunitätsvorgängen beruhende Erscheinung ist das spontane Abklingen bzw. Chronischwerden der Urethralblennorrhöe. Diese Fragen sind in ausgezeichneter Weise von Jadassohn bearbeitet worden.

Was zunächst den Spontanrückgang, das Milderwerden der akuten Gonorrhöe betrifft, so kann man vorläufig nicht mehr sagen, als daß teils eine Virulenzabnahme der Erreger, teils eine Gewöhnung der Schleimhaut an die Gonokokken eintreten muß, ein Ausdruck, der allerdings die Erscheinung nur umschreibt, nicht erklärt. Worauf diese „Umstimmung" des Schleimhautnährbodens beruht, ist unbekannt. Jedenfalls kann man mit Jadassohn anatomische Veränderungen (Metaplasie des Zylinderepithels in geschichtetes Plattenepithel) nicht als alleinige und ausreichende Erklärung betrachten, da einerseits Plattenepithel gonorrhoisch erkranken, andererseits Zylinderepithel refraktär sein kann. Diese dem Wesen nach noch unbekannte biochemische Umstimmung der Schleimhaut dürfte auch den hie und da zu beobachtenden milderen Verlauf wiederholter Gonorrhöen erklären (Jadassohn, Pizzini).

Die Immunitätsverhältnisse bei der chronischen Gonorrhöe wurden zuerst von Finger, Ghon und Schlagenhaufer studiert. Sie impften je zwei Patienten mit chronischer gonokokkenführender und mit chronischer gonokokkenfreier Blennorrhöe, mit deren Einverständnis mit Gonokokkenreinkultur. In allen 4 Fällen

entwickelte sich nach 48-stündiger Inkubation eine typisch verlaufende akute Blennorrhöe mit reichlichen, auch durch Kultur wieder nachgewiesenen Gonokokken.

Wertheim inokulierte eine chronische Blennorrhöe 7mal mit den von diesem Fall gezüchteten Gonokokken, ohne daß das klinische Bild sich änderte. Derselbe Stamm erzeugte aber auf einer normalen Urethra wieder eine akute Gonorrhöe. Wurde nun von dieser Gonorrhöe wieder eine Reinkultur angelegt und dieser Passagestamm auf den Patienten mit chronischer Gonorrhöe zurückgeimpft, so entstand auch bei dem chronischen Gonorrhoiker wieder ein akuter Tripper. Wertheim glaubt also, daß die Schleimhaut im Verlaufe der Gonorrhöe gegen den homologen Stamm immun wird, daß aber dieser homologe Stamm durch einfache Passage über eine normale Schleimhaut so an Virulenz zunimmt, daß er auch für die chronisch kranke Schleimhaut wieder pathogen wird, sich also nun verhält wie ein heterologer Stamm.

Im Gegensatz hierzu hat Jadassohn nachgewiesen, daß zwar ein Teil der chronischen Gonorrhöen sich analog dem Wertheimschen Falle verhält, daß aber auch chronische Blennorrhöen vorkommen, bei denen eine Superinfektion nicht nur nicht mit dem homologen, sondern auch nicht mit heterologen Stämmen gelingt. Während also Wertheim nur ein partielles Refraktärsein der chronisch kranken Mucosa gegen den eigenen Erreger annimmt, glaubt Jadassohn an eine Umstimmung der Schleimhaut, die etwa analog ist dem Verhalten der Haut bei noch Syphilitischen, ein Zustand, der nur dann als Immunität bezeichnet werden kann, wenn man unter diesen Begriff auch die veränderte Reaktionsfähigkeit bei noch bestehender Krankheit (Allergie) subsumieren will.

Diese Immunität bzw. Allergie der Schleimhaut bei chronischer Gonorrhöe äußert sich klinisch in verschiedenen Beobachtungen besonders in der Ehe von Gonorrhoikern (Neisser, Finger, Jadassohn, Scholtz u. a.).

„Der Mann heiratet mit einer alten noch gonokokkenführenden chronischen Urethritis. Seine Urethra ist gegen diese Gonokokken immun. Dieselben erzeugen keine Exazerbationen mehr. Aber für das Weib sind diese Gonokokken virulent, erzeugen bei demselben eine Blennorrhöe. Durch die Uebertragung auf den neuen Nährböden erhalten diese Gonokokken nun wieder auch für den Mann neue Virulenz, derselbe retroinfiziert sich von seiner Frau. Bald akklimatisieren sich die Gonokokken auf dem neuen Terrain der Frau und nun sind Mann und Weib für einander nicht mehr infektiös. Kommt aber in diese Ehe ein Dritter, sei es Mann oder Weib, so wird er von den Gonokokken des Mannes oder Weibes wieder eine Blennorrhöe akquirieren“ (Finger).

Allerdings ist, wie schon erwähnt, Jadassohn der Ansicht, daß die Widerstandsfähigkeit der Urethralschleimhaut bei chronischen Gonorrhoikern häufiger, als angenommen wird, so groß ist, daß eine Superinfektion auch mit dem über einen neuen Nährboden gegangenen homologen Stamm nicht zustande kommt, so daß also ein chronischer Gonorrhoiker seine Ehefrau infiziert, diese eine akute Gonorrhöe davonträgt und trotzdem der Mann von ihr nicht superinfiziert wird.

Jedenfalls ist aber die „Umstimmung“ der Schleimhaut im Sinne des Refraktärseins eine sehr passagäre und wechselnde, und es gibt klinische Beispiele genug, die beweisen, daß die vollkommene Em-

pfänglichkeit der Mucosa sehr schnell einer vorübergehenden Immunität folgen kann. Z. B. wenn Gonokokken aus irgendeiner Drüse (Prostata) wieder auf die Urethra, auf der sie lange Zeit nur vegetiert und sich latent verhalten hatten, gelangen, und wieder ganz frische gonorrhoische Erscheinungen auslösen (Jadassohn).

Worauf die Immunitätsvorgänge bei chronischer Blennorrhöe beruhen, ist noch völlig unklar. Sind wir doch auch bei anderen bedeutend klarer liegenden lokalen Immunitätsprozessen über das eigentliche Wesen bzw. die Vorgänge, die sich an den umgestimmten Zellen abspielen, nicht im mindesten orientiert. Wir können nur im Sinne der Ehrlichschen Anschauung eine Veränderung des Rezeptorenapparates der Schleimhautzellen annehmen. Daß solche Veränderungen vorhanden sind, dafür sprechen auch die histologischen Untersuchungen. So zeigten Bumm, Jadassohn, P. Cohn, daß das normale Zylinderepithel bei der chronischen Gonorrhöe metaplasierte Pflasterepithelinseln umschließen kann, die allein von Gonokokken infiziert sind, während die Zylinderepithelpartien stets frei bleiben. Möglicherweise hat Jadassohn recht, wenn er glaubt, daß dieser Immunitätsprozeß durch eine allzu energische Lokalbehandlung eher unterdrückt, als befördert wird.

III. Immunkörper gegen Gonokokken. Immunisierung.

Die ältesten Versuche, spezifische Antikörper zu erzeugen, zielen auf die Darstellung von Antitoxinen gegen das Gonokokkengift hin, dessen Natur und Eigenschaften an anderer Stelle dieses Handbuches (cf. Bd. I und II) behandelt sind. Den grundlegenden Untersuchungen, aber in dieser Beziehung völlig negativen Resultaten von Wassermann, Wertheim u. a. sowohl am Menschen und am Tiere folgten Angaben von Mendes & Calvino, die sowohl mit Toxinen immunisieren als mit dem Serum eine passive Immunisierung erreichen zu können behaupteten. Ihnen schließt sich de Christmas mit ausgedehnten Versuchen an, über die Scholtz folgendermaßen berichtet (s. 1. Auflage).

Zur Immunisierung verwandte de Christmas ältere, durch Filtrierpapier oder Filter von Infusorienerde filtrierte Kulturen auf flüssigen Nährböden. Da aber in der üblichen Ascitesbouillon im Verhältnis 1:3 nur wenig Toxin gebildet wird, suchte de Christmas durch Veränderungen des Nährbodens die Toxinproduktion zu erhöhen. Am meisten Toxin wurde in einer peptonfreien, dabei stark eiweißhaltigen Bouillon (75 Proz. Ascites, 25 Proz. Bouillon) gebildet. Die Wirksamkeit des Toxins wurde an jungen Meerschweinchen mittels intracerebraler Injektion festgestellt. Als Dosis letalis minima für Meerschweinchen von 250—300 g wurden $^1/_{250}$—$^1/_{500}$ ccm der oben beschriebenen Kulturflüssigkeit festgestellt. Die betreffende Toxinmenge wurde stets durch physiologische Kochsalzlösung auf 0,05 ccm aufgefüllt und nur 2—3 mm tief in die Gehirnmasse einer Hemisphäre injiziert. Bei intracerebraler Injektion des Giftes blieben die Meerschweinchen 4—5 Stunden zunächst ganz munter; dann stellten sich krampfhafte Zuckungen und Lähmungserscheinungen ein und innerhalb 12—24 Stunden gingen die Tiere zugrunde.

Die Immunisierungen gegen dieses Toxin wurden hauptsächlich an Ziegen vorgenommen, denen große Toxinmengen in steigender Dosis subkutan injiziert wurden. Nach monatelanger Vorbehandlung zeigte das Serum der so behandelten Tiere ziemlich erhebliche antitoxische Kraft. Bei vorheriger Mischung des Serums mit dem Toxin wurde eine vollständige Neutralisation einer mehrfach tödlichen Dosis erzielt. Im Maximum vermochten 0,5 ccm Serum die 5000-fach tödliche Dosis unwirksam zu machen. Auch bei der Injektion des Serums

in die eine Gehirnhemisphäre und gleichzeitiger oder einige Stunden darauf folgender Einspritzungen der doppelt tödlichen Dosis des Giftes in die andere Hirnhälfte gelang es, die Tiere vor dem Tode zu retten. Allerdings waren hierzu weit größere Serumdosen notwendig. Bei gleichzeitiger Injektion von Serum und Gift in die beiden Gehirnhemisphären vermochten 0,05 Serum gegen die doppeltödliche Dosis, bei intravenöser Einspritzung des Serums 20 Stunden vor Einverleibung des Giftes 1 ccm Serum gegen 0,01 ccm Toxin zu schützen. Nie gelang es durch Injektionen großer Serummengen bei bereits ausgebrochenen Krankheitserscheinungen einen heilenden Einfluß auszuüben. Ferner war die Immunität der Tiere nach Seruminjektionen nur außerordentlich vorübergehend und 48 Stunden nach der Serumeinspritzung bereits wieder erloschen.

Eine aktive Immunität beim Meerschweinchen durch intracerebrale Giftinjektion konnte DE CHRISTMAS nur sehr schwer erzielen, da es schwierig war, eine krankmachende, aber nicht tödliche Giftdosis zu finden. Gelang es aber, so erwiesen sich solche Tiere im ganzen Gehirn als stark immunisiert.

Das Gonokokkentoxin wurde von VANNOD erneut studiert. 20-tägige Gonokokkenkulturen in DE CHRISTMASscher Bouillon wiesen bei Kaninchen ein Maximum von Giftwirkung auf. Die Toxinbildung der verschiedenen Kulturen war jedoch sehr unregelmäßig. VANNOD stellte ferner aus Gonokokken ein Nukleoproteid her, von dem 0,5 g Kaninchen tötete. Durch Vorbehandlung von Kaninchen ließ sich ein Serum erzielen, das eine, wenn auch geringe, so doch deutliche antitoxische Wirkung aufwies.

FUNCK gewann ein Gonokokkengift durch Eindickung von Gonokokkenaszitesbouillon, mit Hilfe dessen er bei Pferden ein Antitoxin erzielt haben will.

Nach TORREY ist das Gonokokkentoxin ein Endotoxin, in dessen Bildung verschiedene Stämme sich verschieden halten. Eine Immunisierung von Meerschweinchen gelingt nicht; im Gegenteil tritt eher eine Ueberempfindlichkeit ein. Bei intraperitonealer Injektion lebender Kulturen dagegen tritt neben einer aktiven Phagocytose ein bakteriolytischer Prozeß auf, und es gelingt daher durch intraperitoneale Vorbehandlung (weniger durch subkutane) einen gewissen Schutz gegen intraperitoneal injizierte lebende Gonokokken zu erreichen, wobei wahrscheinlich neben der Antitoxinwirkung spezifisch bakteriolytische Vorgänge eine Rolle spielen.

BRUSCHETTINI & ANCALDO gewannen ein Gonokokkenaggressin aus Gonokokkenfiltraten.

Ueber spezifische Agglutinine, Präzipitine und komplementbindende Substanzen im Serum von Tieren, die mit Gonokokken vorbehandelt wurden, oder auch im Serum von Menschen, die an gonorrhoischen Prozessen leiden, liegt schon eine ganze Reihe wichtiger Arbeiten vor.

So erzeugten BRUCK beim Kaninchen, WILDBOLZ beim Meerschweinchen, BRÜCKNER & CHRISTÉANU beim Pferde Agglutinine, die sich bis zur Verdünnung 1:750 makroskopisch und 1:2000 mikroskopisch wirksam erwiesen und die ebenso auf Meningokokken als auf Gonokokken wirken. Auch Präzipitationen wurden beim Vermischen eines Gonokokkenextraktes mit diesem Serum beobachtet. VANNOD fand Agglutinine in seinem Nukleoproteidantiserum. Die nahen Beziehungen zwischen Gono- und Meningokokken studierten weiter ZUPNIK, RUPPEL und VANNOD. Es lassen sich leicht stark agglutinierende Antigonokokkensera herstellen, die sich gegenüber Staphylo- und Streptokokken, nicht aber gegenüber Meningokokken unwirksam

erwiesen. Andererseits agglutiniert ein Antimeningokokkenserum auch den Gonococcus. Zur biologischen Differentialdiagnose zwischen Meningo- und Gonokokken erscheint daher die Agglutination ungeeignet zu sein, was von Dopter und Koch wiederum bestritten wird.

Das Auftreten von Agglutininen bei gonorrhoischen Prozessen des Menschen wurde von Wildbolz & Bärmann (Epididymitis) beobachtet. Bruck, Jundell, Scholtz dagegen hatten nur negative Resultate. Jedenfalls hat die Agglutination als diagnostisches Moment bei Gonorrhöe keine Bedeutung. —

Bald nach Einführung der Komplementbindungsreaktion für praktisch-klinische Zwecke durch Wassermann & Bruck konnte Bruck **Ampozeptoren** im Serum von Tieren nachweisen, die mit Gonokokken und Gonokokkenextrakt vorbehandelt waren, und zeigen, daß hierbei Agglutination und Komplementbindung durchaus nicht parallel zu gehen braucht, was Watabiki bestätigte. Vannod hat dann das Komplementbindungsvermögen künstlicher Antigonokokkenseren eingehend studiert und die Komplementablenkung als ein geeignetes biologisches Verfahren zur Differentialdiagnose zwischen Gono- und Meningokokken empfohlen, eine Frage, mit der sich später noch Wollstein und Watabiki beschäftigt haben.

Die Komplementablenkung zur Differenzierung einzelner Gonokokkenvarietäten benutzten Teague & Torrey. Sie stellten auf diese Weise verschiedene Varietäten fest, indem ein Serum nicht auf alle geprüften Antigene gleichmäßig einwirkte, und sie empfehlen daher für die diagnostische Verwendung der Komplementablenkung polyvalente Seren. Watabiki konnte diese biologische Verschiedenheit der Gonokokkenstämme bis zu einem gewissen Grade bestätigen, indem von 8 Stämmen sich 2 bei der Komplementbindung, wenn auch nicht erheblich, so doch deutlich verschieden zeigten.

Beim gonorrhoisch erkrankten Menschen wurde das Komplementbindungsphänomen des Serums zum ersten Male gleichzeitig und unabhängig von Müller & Oppenheim und von Bruck festgestellt. Die erstgenannten Autoren fanden positive Reaktion bei einem Fall von Arthritis gonorrhoica, Bruck bei zwei Fällen gonorrhoischer Adnexerkrankungen und bei einem Fall von rezidivierender Iridocyclitis. Im Serum unkomplizierter Gonorrhöen konnte Bruck keine komplementbindenden Substanzen nachweisen.

Meakins fand in 3 von 5 gonorrhoischen Arthritiden positive Reaktion.

Watabiki gibt später an, auch bei chronischer Urethralblennorrhöe positive Resultate erzielt zu haben. Von 6 Fällen reagierten 3 positiv. Kontrollseren von Patienten mit anderen Krankheiten zeigten stets negative Reaktionen.

Nencioni untersuchte 33 Patienten mit gonorrhoischen Prozessen.

Von 18 Urethritisfällen	ergaben	3 inkompl. Hämol.
„ 7 Epididymitisfällen	„	2 negat., 4 inkompl., 1 posit. Hämol.
„ 7 Arthritisfällen	„	3 „ 2 „ 1 „ „
„ 3 fieberhaften Urethritisfällen	„	2 „ 1 posit. Hämol.

Dembska untersuchte 100 Fälle gonorrhoischer Adnexerkrankungen und kommt zu folgender Einteilung:

1) Fälle mit initialen Erscheinungen (Urethritis, Bartholinitis etc.): schwache Reaktion.
2) Frische Adnexerkrankungen und Peritonitis: starke Reaktion.
3) Ueber 2 Wochen alte Fälle: totale Reaktion.

Mit Streptokokken als Antigen erwiesen sich sämtliche Seren als wirkungslos.

Die Reaktion der Komplementablenkung nach Wassermann & Bruck hat also auch für die Diagnose der Gonorrhöe einen entschiedenen, wenn auch beschränkten Wert. Es dürfte sich dieser Wert wohl lediglich auf die Diagnose okkulter und ätiologisch unklarer weiblicher Adnexerkrankungen erstrecken. Erst weitere Untersuchungen werden lehren, inwieweit sich hierbei die Reaktion praktisch nützlich erweisen wird.

Jedenfalls trugen aber diese Versuche, die die Anwesenheit spezifischer Immunkörper von Ambozeptorencharakter erwiesen hatten, dazu bei, die Frage der bakteriolytischen Wirkung spezifischer Antigonokokkenseren und die Vaccinbehandlung mehr in Fluß zu bringen.

Bruckner, Christeanu und Ciuca stellten mittels verschiedenartiger Gonokokkenstämme beim Pferde ein Serum dar, das sich bei experimenteller Gonokokkenseptikämie im Tierversuch als präventiv und kurativ erwies.

Torrey erzielte zuerst an Kaninchen, später an großen Tieren ein Antigonokokkenserum, und Rogers, Gibney, Porter berichten über Heilerfolge mit demselben.

Bruck gewann durch Vorbehandlung von Hammeln mit Gonokokkenextrakten und Gonokokkenaufschwemmungen polyvalente Seren, die zwar stark komplementbindende und agglutinierende Substanzen enthielten, durch die aber die Gonokokken selbst weder in vitro noch beim therapeutischen Versuch am Menschen beeinflußt oder abgetötet wurden. Daß auch im Tierversuch ein dem Pfeifferschen analoges Phänomen mit Antigonokokkenserum nicht zu erzielen ist, zeigte Leplay (s. auch Jundell). Bruck leugnet daher den Wert einer nach dem Prinzip der passiven Immunisierung geleiteten Serotherapie bei Gonorrhöe und empfiehlt die Behandlung mit Gonokokkenvaccin (aktive Immunisierung).

Eine lokale Hautreaktion nach Art der Pirquet-Reaktion bei der Tuberkulose tritt nach Bruck bei Gonorrhoikern auf Impfung mit Gonokokkenvaccin auf. Doch ist diese Reaktion nicht so konstant und spezifisch, daß sie diagnostisch verwertet werden könnte.

Die sich an diese biologischen Untersuchungen anschließenden spezifisch-therapeutischen Versuche, auf die hier kurz eingegangen werden muß, bewegen sich nach zwei Richtungen.

I. Aussichten der passiven Immunisierung.

(Behandlung mit Antigonokokkenserum.)

Ueber die Erfahrungen von Torrey, Gibney, Porter und über meine eigenen Versuche ist bereits berichtet worden. Auch die weiteren, fast ausschließlich von amerikanischen Autoren stammenden Angaben vermögen zurzeit noch kein definitives Urteil über den praktischen Wert einer Serumtherapie bei Gonorrhöe zu

zu geben. Nur so viel scheint aus ihnen hervorzugehen, daß bei der unkomplizierten Gonorrhöe ein Einfluß des Serums nicht zu konstatieren ist, während bei einigen Komplikationen, besonders bei Arthritis, eine günstige Wirkung zuweilen einzutreten scheint. Fast zu allen diesen Versuchen wurde Torrey-Rogersches bzw. das von der Firma Parke Davis & Co. hergestellte Gonokokkenserum benutzt. Ich möchte aber gleich bemerken, daß ich auch mit diesem Serum bei Arthritis und Epididymitis gonorrhoica bisher einen Einfluß noch nicht gesehen habe, wie ich denn überhaupt (s. oben) der passiven Immunisierungsbehandlung bei Gonorrhöe sehr skeptisch gegenüberstehe.

Herbst behandelte 52 Fälle, hatte aber nur bei Arthritis gonorrhoica günstige Resultate.

Ballenger sah in 90 Fällen von Arthritis einen Heilerfolg von 72—80 Proz., ferner auch eine wirksame Beeinflussung von Prostatitis und Cystitis. Ebenfalls in der Hauptsache nur bei Arthritis hatten günstige Resultate: Uhle-Mackennay (23 Patienten, Erfolge nur bei Arthr., nicht bei Prost. und Epid.), Gayler (1 Fall Heilung einer Arthr. nach 3 Injektionen, die Gonokokken im Cervicalsekret blieben unbeeinflußt), Swinburne, Stellwagon, Lydston, ferner Baumann, Chassaignac, Rosenthal, Thomas, Myers, Plummer, Perez-Miro. Von russischen Autoren: Krist, Leschnew, Orton (bei blennorrhoischer Salpingitis auf 2 ccm Serum sofortige Entfieberung).

Butler & Long, sowie Fletcher dagegen verwerfen die Serumbehandlung.

Daß Soltan, Fenvick & Parkinson auch Antistreptokokkenseren bei rectaler Einverleibung wirksam gefunden haben, sei der Vollständigkeit halber erwähnt.

Nebenerscheinungen (urtikarielle Exantheme etc.) wurden, wie bei jeder Serumbehandlung, auch bei Anwendung des Antigonokokkenserums mehrfach beobachtet.

II. Aussichten der aktiven Immunisierung.

(Behandlung mit Gonokokkenvaccin.)

Für die Behandlungsmethode mit Vaccin ist es die Wrightsche Opsoninlehre gewesen, die anregend gewirkt hat, wenn auch die Bedeutung dieser letzteren für praktische Zwecke von vielen Seiten enorm überschätzt wurde. So hatten sich die ersten amerikanischen Versuche, in der Gonorrhöebehandlung praktische Resultate zu erzielen, genau an die Wrightschen Vorschriften gehalten, aber bald mehrten sich die Stimmen, die eine Beobachtung des opsonischen Index im Laufe der Behandlung für überflüssig erachten. Ich habe, als ich zuerst in Deutschland die aktive Immunisierung bei gonorrhoischen Prozessen empfahl, von Anfang an hervorgehoben, daß es mir sehr wenig angebracht erscheint, gerade bei der Gonorrhöe den opsonischen Index zur Grundlage therapeutischen Handelns zu machen. Bei keiner Krankheit ist die Phagocytose so genau bekannt wie bei der Gonorrhöe. Wir wissen, daß bei jeder akuten Gonorrhöe schon nach wenigen Tagen die Gonokokken intracellulär zu finden sind, daß hierbei nicht eine aktive Tätigkeit der Gonokokken, sondern der Leukocyten stattfindet, in der Art, daß die Leukocyten die Mikro-

organismen aktiv aufnehmen und diese nicht in erstere hineinwandern; wir wissen aber auch, daß durch die Phagocytose nicht das geringste im Sinne der Abtötung des Virus geschieht, wenn man das rein mechanische Moment des Gefangenhaltens und Hinausgeschafftwerdens der Gonokokken in Abzug bringt. Es ist uns im Gegenteil bekannt, daß die Gonokokken innerhalb der Leukocyten durchaus keine Schädigung erfahren, daß hier Zelle und Parasit geradezu eine Symbiose führen. Ich habe mich in weiterer Verfolgung der Scholtzschen und Platoschen Versuche davon überzeugt, daß auch gewaschene, also vom Serum, das vielleicht opsonische Stoffe enthält, befreite menschliche Leukocyten eine äußerst rege Phagocytose auf Gonokokken ausüben. Es erscheint daher durchaus unlogisch, wenn man diesen Prozeß, der von der Natur selbst schon auf ein Maximum gesteigert ist, noch zu vermehren und als die Grundlage einer spezifischen Behandlung zu machen trachtet.

Von diesen Gesichtspunkten aus habe ich daher geraten, bei der Vaccinbehandlung sich ohne Berücksichtigung der Opsonine nur an die alten Lehren bei aktiven Immunisierungen zu halten, d. h. mit kleinen Dosen die Behandlung zu beginnen und allmählich unter Berücksichtigung der eingetretenen Fieberreaktion in größeren oder kürzeren Intervallen mit den Dosen zu steigen. In der Folgezeit hat sich auch dieser Modus der Vaccinbehandlung eingebürgert und, soweit ich sehe, wird der opsonische Index nur noch selten geprüft oder seine Bestimmung nur noch ausnahmsweise (bei Allgemeinerkrankungen) empfohlen.

Von allen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, wird der unverkennbar günstige Einfluß der aktiven Behandlung mit Gonokokkenvaccin auf gewisse gonorrhoische Komplikationen, Arthritis, Epididymitis, Adnexerkrankungen hervorgehoben. Auf die Fälle, bei denen die Vaccinbehandlung versagen muß (alte fibröse Epididymitisreste, ankylosierte Gelenke, Adnexitis mit Mischinfektion) kann hier nicht näher eingegangen werden. Ueber die Wirkung bei Prostatitis, Cystitis und Vulvovaginitis gonorrhoica kleiner Mädchen sind die Ansichten geteilt. Ein Einfluß auf die unkomplizierte Urethralblennorrhöe konnte, von wenigen Ausnahmen abgesehen, nicht konstatiert werden.

In der Technik der Immunisierung bestehen noch einige Differenzen. Während ich nach meinen Erfahrungen — das von mir angegebene Vaccin kommt unter dem Namen „Arthigon“ durch die Scheringsche Fabrik (Berlin) in den Handel — die Erzielung von Fieberreaktionen bei der Behandlung für nützlich erachte und daher mit nicht zu kleinen Dosen beginne, vermeiden Friedländer & Reiter höhere Temperatursteigerungen durch kleinere Dosen. Von manchen Seiten wird auch homologes Vaccin in seiner Wirkung besser befunden als heterologes, eine Angabe, die praktisch nur durch Herstellung polyvalenter Vaccine berücksichtigt werden kann.

Die Anwendung und Dosierung des Arthigon ist folgende:

Die Injektionen werden mit sterilisierter Pravazspritze intramuskulär in die Glutäen vorgenommen.

Es sollen kräftige Reaktionen, die sich in eintägigen Temperaturanstiegen von mindestens einem Grad äußern, erstrebt werden.

Mit den Injektionsdosen ist unter Berücksichtigung der Temperaturkurve, d. h. je nach der durch die zuletzt injizierte Dose erzielten Reaktion, anzusteigen.

Kontraindiziert ist die Arthigonbehandlung bei fiebernden Fällen, da die Arthigoninjektionen selbst Fieber hervorrufen und hervorrufen sollen. In diesen Fällen muß man erst die Temperatur zur Norm bringen, was meist in ein bis zwei Tagen gelingt (Bettruhe, feuchte Verbände usw.), und darf dann erst mit den Injektionen beginnen.

Schema der Behandlung.

Man beginnt mit 0,5 ccm Arthigon. Tritt Temperatursteigerung ein, so wird drei bis vier Tage gewartet, dann dieselbe Dosis wiederholt. Tritt eine geringere Reaktion auf, so erfolgt wieder Abwarten von drei bis vier Tagen und dann Injektion von 1,0 ccm.

Erfolgt nach einer Injektion kein Temperaturanstieg, so injiziert man schon nach zwei Tagen eine höhere Dosis.

Auf diese Weise steigt man, wie folgt: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0.

Höhere Dosen als 2,0 sind nur ausnahmsweise zu injizieren.

Mehr als 5—6 Injektionen sind selten notwendig.

Die Wirkungsweise der Vaccinbehandlung scheint mir in einer der Tuberkulinwirkung analogen Reaktion der erkrankten Partien zu beruhen, wofür auch die von mir und anderen (neuerdings Reiter) zuweilen beobachteten lokalen Reaktionen sprechen. Auch Schindler schließt sich meiner Auffassung an und glaubt, daß die Wirkungslosigkeit des Vaccins auf die Schleimhautgonorrhöe darauf beruht, daß nur in abgekapselten Herden Gonokokken reichlich zerfallen und Antigen produzieren können, das auf die Zellen spezifisch einwirken kann, während es auf der Schleimhaut zu einer Rezeptorenbildung deshalb nicht kommt, weil die Gonokokken und die Endotoxine zu rasch durch den Eiter und den Urin entfernt werden.

Auf die bisher vorliegenden praktischen Resultate kann an dieser Stelle nur in Kürze verwiesen werden. Nach meinen eigenen Erfahrungen ist der Erfolg ein sehr günstiger bei Epididymitis und Arthritis. Bei Vulvovaginitis kleiner Mädchen ist er zweifelhaft und bei einfachen Urethralerkrankungen habe ich nie einen Einfluß gesehen. Die ersten amerikanischen Abhandlungen über diese Frage sind folgende:

Butler & Long behandelten 13 Fälle von chronischer Gonorrhöe kleiner Mädchen, die einer lokalen Behandlung getrotzt hatte, unter genauer Berücksichtigung des opsonischen Index mit subkutanen Injektionen steigender Dosen Gonokokkenvaccins und erzielten nach einer mittleren Behandlungsdauer von 39 Tagen 11 Heilung. Bei akuten Gonorrhöen hatten sie eine Heilungsziffer von 73 Proz.

Churchill & Soper erzielten nach einer mittleren Behandlungsdauer von 19 Tagen Dauerheilung.

Aronstam hatte bei Iritis und Arthritis gon., Ballenger bei im ganzen 26 Fällen evidente Erfolge. In demselben Sinne berichten Irons und Kinnear, ersterer bei Arthritis, letzterer bei Epididymitis.

Von neueren Arbeiten seien noch folgende erwähnt. Erfolge bei Arthritis: White & Eyre, Jack (hält homologes Vaccin für wirksamer), Mainini, Mac Oskar, Murrel. Bei Adnexerkrankungen: Dembska. Bei Vulvovaginitis: Hamilton & Croce (mit genauer Opsoninbestimmung, die sie aber selbst für praktisch unnötig halten), Boas & Wulff, Beckwith. Bei Gonokokkenseptikämie: Dieulafoy.

Ferner: Jamieson, Jarvis, Sakurane & Yasugi, Miller, Eyre & Staward, Sowinski (konstatierte auch Beeinflussung der Urethralgonorrhöen), Mauté, Lake, Hecht & Klausner, Schmidt u. a. (siehe Literaturverzeichnis).

In Deutschland beschäftigten sich bisher mit Vaccintherapie der Gonorrhöe Bruck, Schindler, Friedländer & Reiter, Lewin, Wolfsohn, Schmidt, Altmann, Fromme-Collmann, Menzer, Schultz, Rygier.

Literatur.

I. Natürliche angeborene Immunität.

1. Bruck, C., Ueber spezifische Behandlung gonorrhoischer Prozesse. Deutsch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 11.
2. Colombini, Bakteriologische und experimentelle Untersuchungen über einen merkwürdigen Fall von allgemeiner gonorrhoischer Infektion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, **1898**.
3. Heller, Ueber experimentelle Blenorrhöe im Auge neugeborener Kaninchen. Char.-Ann., **1896**.
4. Jadassohn, Ueber Immunität und Superinfektion bei Gonorrhöe. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 43.
5. — Aetiologie und allgemeine Pathologie der Gonorrhöe. Handb. d. Geschl.-Krankh. von Finger, Jadassohn, Ehrmann & Gross, **1910**.
6. Jundell, Reinzüchtung des Gonococcus Neisser etc. Arch. f. Derm., Bd. 39.
7. Maslofsky, Le rôle de la toxine du gonocoque. Ann. de gyn., **1899**.
8. Meyer, F., Deutsche med. Wochenschr., **1903**.
9. Moskalew, Untersuchungen über die Impfung von kleinen Tieren mit Gonokokken und serotherapeutische Versuche. Russky Wratsch, **1905**, Nr. 9; Ref. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 5 und 32.
10. Pompeani, Toxine et antitoxine du gonocoque. Thèse de Paris, **1898**.
11. Scholtz, Biologie des Gonococcus. Arch. f. Derm., Bd. 49.
12. Steenberghe, van & Grysez, Contributions à l'étude du meningocoque, Ann. Pasteur, **1906**, T. 20.
13. Tommasoli, Causes des infections générales dans la blenorrhagie. IV. intern. Derm.-Kongr. Paris, **1900**.
14. Veillon, Le gonocoque. Ann. de derm., **1898**.
15. Welander, Uebertragung der Augenblenorrhöe. Wien. klin. Rundsch., **1896**.
16. Wertheim, Zur Frage von den Rezidiven. Wien. klin. Wochenschr., **1894**.
17. Wildbolz, Zur Biologie des Gonococcus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31.
18. — Arch. f. Der., **1902**, und Winkels Handb. d. Gyn., **1906**.

II. Erworbene Immunität.

19. Bumm, Gonoc. Neisser. Wiesbaden, Bergmann, **1885—87**, und Handb. d. Gyn. v. Veit, Bd. 1, **1897**.
20. Cohn, P., Deutsche med. Wochenschr., **1908**.
21. Finger, Ghon & Schlagenhaufer, Arch. f. Derm., Bd. 33, **1894**.
22. Finger, Lehrbuch.
23. Jadassohn, VI. Kongr. d. Deutsch. Derm. Gesellsch.
24. Neisser, Deutsche med. Wochenschr., **1882**; Aerztl. Sachverst.-Zt., **1895**.
25. Wertheim, Wien. klin. Wochenschr., **1894**, und Kongr. d. Deutsch. Derm. Gesellsch., **1894**.

Spezifische Immunkörper und Immunisierung.

26. Bruck, C., Ueber spezifische Immunkörper gegen Gonokokken. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 34.
27. — Ueber spezifische Behandlung gonorrhoischer Prozesse. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 11.
28. — Epididymitis gon. und ihre Behandlung. Med. Klin., **1910**, Nr. 21.
29. Bruckner & Christéanu, Sur l'agglutination du gonocoque. Compt. rend. soc. biol., **1906**, Nr. 18.
30. — — L'agglutination du meningocoque par un sérum gonococcique. Ibid., Nr. 19.

31. Bruckner & Christéanu, Septicémie expérimentale par le gon. Ibid., Nr. 20.
32. — — Sur les précipitines du gon. et ménin. Ibid., Nr. 22.
33. — — Sérotherapie de la septicémie gon. expér. Ibid., Nr. 22.
34. Bruschettini & Ancaldo, Studien über den Gonococcus. Centralbl. f. Bakt., 1907.
35. Christmas, de, Contrib. à l'étude du gon. et de sa toxin. Ann. Past., 1897 u. 1900.
36. Dembska, V., Zur Frage der Serodiagnose und Vaccinetherapie bei der gynäkologischen Gonorrhöe. Derm. Zeitschr., 1911.
37. Dopter & Koch, Sur la coagglutination du meningocoque et gon. Compt. rend. soc. biol., Nr. 27, 1908.
38. Funck, Immunität gegen Gonokokken. Journ. de Bruxelles, 1907, Nr. 6; Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 8.
39. Leplay, Etudes de pouvoir opsonique en dehors de l'influence du sérum. Soc. biol., 1909, p. 979.
40. Meakins, Meth. of fixat. of compl. in the diagn. of mening. and gonoc. Bull. of John Hopkins Hospital, 1907, Nr. 18.
41. Mendez & Calvino, Il gonococco suo toxino etc. Rev. de la Soc. med. argent., 1908.
42. Müllfr & Oppenheim, Ueber den Nachweis von Antikörpern im Serum eines an Arthr. gon. Erkrankten mittels Komplementablenkung. Wiener klin. Wochenschr., 1906, Nr. 29.
43. Nencioni, Tentativi di fissatione del compl. nella blen. Atti accad. med. Fiorentini, 1910.
44. Ruppel, Ueber den Dipl. intracell. mening. und seine Beziehungen zum Gonococcus. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 34.
45. Teague & Torrey, Studies of gonoc. by the method of fix. of compl. Journ. of med. research, Vol. 17, 1908.
46. Torrey, A study of natural and acquired immunity of Guinea-pigs to gonoc. Journ. of med. research, 1908, p. 347.
47. — Agglutinins and precipitins in antigonoc. serum. Journ. of med. research, 1908.
48. Vannod, Contributions à l'étude du gonoc. Centralbl. f. Bakt., 1907.
49. — Ueber spez. Immunkörper der Gonokokken. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 52.
50. Vanstefnberghe & Grysez, Contributions à l'étude du méningococ. Ann. Pasteur., 1906.
51. Wassermann & Bruck, Med. Kl., 1905.
52. Wassermann, Ueber Gonokokkenkultur und Gonokokkengift. Berl. klin. Wochenschr., 1897; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1898.
53. Watabiki, Study of compl. fixation in gon. infections. Journ. of inf. dis., Vol. 77, 1910.
54. Wollstein, Biol. relationship of diplococ. intracell. and gon. Journ. of exper. med., 1907, Nr. 9.

Serumtherapie und Vaccinbehandlung.

55. Aronstam, Gonokokkenvaccin bei Gonorrhöe. Journ. Amer. med. assoc., 1908.
56. Ballanger, ebd., 1908, Nr. 22; New York med. journ., 1909.
57. Baumann, F., Chicago med. record., 1908.
58. Beckwith, The Pract., 1910; Ref., Arch. f. Derm., Bd. 105, Nr. 1 u. 2.
59. Boas & Wulff, Behandlung der Vulvovaginitis. Hops. Titende, 1910, Nr. 27.
60. Bruck, C., Ueber spezifische Behandlung gonorrh. Prozesse. Deutsche med. Wochenschr., Nr. 11.
61. — Epididymitis gonorrh. und ihre Behandlung. Med. Klinik, 1910, Nr. 21.
62. Butler & Long, Journ. Am. med. assoc., 1908, Nr. 10; Illinois med. Journ., Springfield 1908.
63. Chassaignac, Am. journ. urol., New York 1908.
64. Churchill & Soper, ebd., 1908.
65. Cole & Meakins, John Hopkins Hosp. Bull., 1907.
66. Crockett, Journ. Indiana med. ass., 1909.
67. Dembska, V., Zeitschr. f. Derm., 1911.
68. Dieulafoy, Presse médic., 1909, Nr. 40; Journ. de méd. de Paris, 1909.

69. Ebright, Californ. State journ. med., San Francisco 1909.
70. Eyre & Stewart, Lancet 1909; Ref. Monatsh. 50, Nr. 12.
71. Fletcher, Wiscons. med. journ., 1909; Ref. Monatsh. f. Derm., 1911, Nr. 1.
72. Friedländer & Reiter, Berl. Derm. Gesellsch., 1910; Ref. Centralbl. f. Derm., Bd. 18, 1911, H. 1, und Berl. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 36.
73. Garton, W. M., U. S. Naval med. Bull., 1908—1909.
74. Gayler, Journ. Amer. med. assoc., 1908.
75. Gibney, Amer. journ. of surgery., 1906.
76. Hamilton & Cooke, Journ. of inf. dis., 1908.
77. Hartwell, Ann. of Surg. Philadelphia 1909.
78. Hecht & Klausner, Aerzteverein Prag. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 11.
79. Herbst, Journ. Amer. med. assoc., 1908.
80. Hollister, Calif. Pract., Los Angeles 1910.
81. Hutchings, Am. journ. of Derm., 1908.
82. Hyde, Med. Sentinel, Portland 1909.
83. Jack, Glasgow med. journ., 1910.
84. Jameson, The therap. Gaz., 1910 (Mai).
85. Jarvis, Press. med., 1910, Nr. 19.
86. Irons, Journ. of inf. dis., 1908, Nr. 5.
87. Kinnear, Am. journ. of derm., 1908.
88. Krist, Charkower med. journ., 1909.
89. Lake, Journ. Am. med. assoc., Vol. 54.
90. Leschnew, Fol. urol., Vol. 5, H. 3, 1910.
91. — Wratschebnaja Gaz., 1909.
92. Lewin, Versamml. deutscher Aerzte und Naturf., Königsberg 1910.
93. Loxton, Brit. med. journ., London 1909.
94. Lydston, Journ. Am. med. assoc., Vol. 55, 1906.
95. Mainini, Presse médical, T. 40, 1909.
96. Mauté, Journ. de practic., 1909, Nr. 32.
97. McOscar, Lancet, 1909 (November).
98. Miller, Osk., Glasgower med. journ., 1910.
99. Murrel, Edinb. med. journ., 1910; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 11.
100. Myers, Louisville journ., 1908—09.
101. Nelken, New Orleans med. journ., 1908.
102. Orton, Journ. Am. med. assoc., Vol. 54, Nr. 26.
103. O'neil, Congr. of Am. physicians, Washington 1910.
104. Perez-Miro, Therap. Gaz., Detroit 1908.
105. Plummer, Vermont med. Month., 1909.
106. Porter, Journ. of the royal army med. corps., 1907.
107. Ravogli, Lancet, Cincinnati 1908.
108. Robinson, Am. journ. urol., New York 1908—09.
109. Rogers, Journ. Am. med. assoc., 1906, p. 263, mit Torrey, 1907.
110. Rush, Gulf States journ. med. and surg., 1909.
111. Sakurane & Yasugi, Mitteilung der Med. Gesellschaft Osaka, 1909.
112. Schindler, Königsberger Kongr. 1910 und Berl. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 40.
113. Schmidt, Louis E., Therapeut. Gazette, 1910, 15. Sept.
114. Shropshire, Albabama med. journ., 1908—09.
115. Soltan, Fenwick & Parkinson, Med. chir. arch., London 1906.
116. Ssowinski, Ruski Wratsch., 1910, p. 700.
117. Stellwagon, Therap. Gazette, 1910.
118. Stephens, Intern. surg. congr., New York 1909.
119. Swinburne, Med. record, New York 1908 and 1909; Journ. Am. med. ass., 1907; Congr. of Am. phys., 1910.
120. Thomas, Journ. Am. med. assoc., Vol. 54.
121. Torrey, Journ. Am. med. assoc., 1906, p. 261.
122. — Journ. med. research, Boston 1907, 1908.
123. Uhle & Mackinnay, Journ. Am. med. assoc., 1908.
124. Ulrich, St. Paul med. journ., 1909.
125. Vail, Illinois med. journ., 1908.
126. White & Eyre, Lancet, 1909 (Juni).
127. Whitehouse, The Practitioner, London 1910.
128. Whitmore, Philippine journ. of Sc., Manila 1908.

Ferner (während der Korrektur):

129. Wolfsohn, Deutsche med. Wochenschr., 1911.
130. Friedländer, Diskussion Dermat. Zeitschr., 1911.
131. Schindler, ebd.
132. Reiter, ebd.
133. Bruck, ebd.
134. Schmitt, Münch. med. Wochenschr., 1911.
135. Menzer, ebd.
136. Bruck, ebd.
137. Fromme-Collmann, Prakt. Erg. der Geb. u. Gyn., 1911.
138. Schultz, Deutsche med. Wochenschr., 1911.
139. Rygier, ebd.

XI.

Tetanus.

Von

Prof. Dr. **v. Lingelsheim**

Direktor des Königl. Hyg. Instituts in Beuthen O/S.

I. Historisches über den Tetanus.

Der Starrkrampf ist, soweit unsere Ueberlieferungen reichen, immer eine seltene Erkrankung gewesen. Er hat deshalb die allgemeine Aufmerksamkeit nicht in dem Maße in Anspruch genommen, wie viele andere Krankheiten, namentlich manche Infektionskrankheiten, die durch dauernd häufiges Auftreten oder gelegentliche wuchtige Schläge sich dem Gedächtnis der Menschen einprägten. Um so mehr wurde dagegen schon frühzeitig das Interesse des gelehrten Arztes durch den eigenartig charakteristischen Symptomenkomplex gefördert.

In den Schriften des Hippokrates spielt der Starrkrampf schon eine Rolle; Krankheitsfälle werden beschrieben, Diagnose und Prognose eingehend gewürdigt. Von dem gelehrten Kappadozier Aretaeus rührt eine Einteilung des Tetanus her, die sich bis in die neueste Zeit erhalten hat. Danach gab es einen Opisthotonus, einen Emprosthotonus und einen Tetanus, je nachdem mehr die Muskulatur der Rückenfläche, der Vorderfläche oder die Muskulatur gleichmäßig betroffen war. Dieser alten Einteilung des Aretaeus wurde später noch der Pleurothotonus angefügt, bei dem vorwiegend die seitliche Muskulatur an dem Krampfe beteiligt war.

Auch in ätiologischer Beziehung trennte man schon im Altertume den Tetanus, der sich an Wunden anschloß, von dem aus anderen Ursachen. Die letzteren galten für prognostisch günstig, während es von dem Wundstarrkrampf heißt ἢν ἐπὶ τρώματι σπασμὸς γένηται, ὀλέθριον μὲν καὶ δυσέλπιστον· ἀρήγειν δὲ χρή (Aretaeus). Während des ganzen Mittelalters bis in die neuere Zeit hinein machte die Kenntnis des Tetanus keine Fortschritte. Erst das 18. Jahrhundert mit seinen großen verlustreichen Kriegen, in denen auch der Tetanus zahlreiche Opfer forderte, belebte aufs neue das Interesse an der eigenartigen Krankheit. Eingehendere Studien aus dieser Zeit verdanken wir vor allem einer Reihe französischer Militärärzte, Dazille, sowie Larey, der Napoleon auf seinem Zuge nach Aegypten begleitete. In der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts

stand auch die medizinische Literatur des Tetanus vorwiegend unter dem Zeichen der pathologischen Anatomie. Ebenso emsig als erfolglos war man bemüht, durch genaue Untersuchung des Rückenmarkes und der Nerven Sitz und Wesen der Erkrankung kennen zu lernen. Erst die zielbewußte Benutzung des Tierexperimentes, wie sie Ende der 60er Jahre vorigen Jahrhunderts zur Erforschung der Wundkrankheiten üblich wurde, führte aus dem Wirrsal der Hypothesen zu einer einheitlichen und auf unanfechtbare Tatsachen gestützten Theorie.

Wie ich bereits erwähnte, wußte man schon im Altertume, daß der Tetanus sich in der Mehrzahl der Fälle an Verletzungen anschloß. Es blieb aber bis in die neuere Zeit hinein trotz aller Erklärungsversuche dunkel, welche Beschaffenheit nun eine Wunde haben müsse, damit sich die ebenso seltene als gefährliche Komplikation anschließen konnte. Wurde eine Wunde brandig, so sollte leicht Tetanus hinzutreten — man sprach dann von einem „krampfhaften Brand". Nicht minder gefährlich war schon die jauchige Beschaffenheit der Sekrete; es entwickelte sich dann der „faulichte Krampf". Da es aber sowohl brandige wie jauchige Wunden gab, die nicht zum „Krampf" führten, so mußten noch andere Bedingungen erfüllt sein. In erster Linie dachte man hier an eine direkte Reizung der peripherischen Nerven. Bei jedem Tetanus, meinte Michaelis, Garnisonmedicus in Harburg (1797), läge eine sphacelöse Beschaffenheit der Wunde vor, und man könne bei den Sektionen nachweisen, wie „beträchtliche Nervenstämme der Wirkung der faulichten Jauche" ausgesetzt gewesen seien. Ganz besonders war man auf die Annahme direkter Nerveninsulte für die Erklärung der Fälle hingewiesen, wo die Wunde eine anscheinend ganz gutartige Beschaffenheit hatte oder gar schon vernarbt war. Als Schulfall für diese Art Tetanus galt immer der Dupuytrensche Fall, wo sich am Arme eines tetanuskranken Mannes eine Narbe gefunden hatte, die beim Einschneiden ein Stück Peitschenschnur, eingehüllt von N. ulnaris, enthielt.

Aber auch intensivere Reizungen peripherischer Nerven durch Fremdkörper oder andere Insulte führten erfahrungsgemäß nicht immer zu Tetanus. Zeigte sich doch, daß nicht selten sogar Fremdkörper von stark irritierender Beschaffenheit im Gewebe und in der Nähe von Nervenstämmen sich aufhalten und sogar einheilen konnten, ohne daß es zu Tetanus kam, wie in dem Laforêtschen Falle, wo eine Patientin eine Glasscherbe 12 Jahre unter der Plantaraponeurose schadlos mit sich herumgetragen hatte. Auch das Experiment ergab durchaus negative Resultate. Vergeblich haben sich in den 70er Jahren Arloing & Tripier (und vor ihnen schon Descot & Legros) bemüht, durch mechanische Reizung peripherischer Nerven starrkrampfartige Krankheitszustände hervorzurufen.

Wußte man so schon für die Erklärung des Wundtetanus keine plausible Erklärung zu finden, so noch weniger für die Fälle, wo nicht einmal ein Locus morbi in Gestalt einer Wunde zu erkennen war. Hier mußte dann, wie bei so vielen anderen Krankheiten, die Erkältung als Ursache herhalten; ein solcher Tetanus war, wenn irgend möglich, ein rheumatischer. Auch zu Wunden konnte sich der rheumatische Tetanus gesellen: es gab dann einen Wundtetanus auf rheumatischer Grundlage.

Mit der Annahme von der ätiologischen Bedeutung der Erkältungen kamen auch meteorologische und klimatische Faktoren zu ihrem Recht. Gegenden und Witterungsverhältnisse, die die Entstehung von Erkältungen begünstigten, begünstigten auch den Tetanus. So erklärte sich die relative Häufigkeit der Krankheit an manchen Orten, ihre große Seltenheit an anderen. Nach Dazille, der Mitte des 18. Jahrhunderts seine Erfahrungen vorwiegend in den amerikanischen Kolonien Frankreichs sammelte, waren es besonders „niedrige, frische, feuchte Länder", aber auch „heiße Gegenden mit heißen Nächten", die wegen der „Unterdrückung der Schweiße" für Tetanus gefürchtet waren. Bajon dagegen, Oberwundarzt in Cayenne, machte besonders die salzige Seeluft für das häufige Auftreten der Krankheit auf der Insel verantwortlich. Je direkter eine Person dieser ausgesetzt war, um so mehr war sie gefährdet.

Außer Erkältungen kamen ätiologisch auch noch Störungen auf seelischem Gebiete, heftiger Schrecken, psychische Depression in Betracht. Solche Momente wurden dann gern für die Fälle herangezogen, wo weder eine Verletzung noch eine Erkältung nachweisbar war (T. idiopathicus).

Die Unmöglichkeit, ein so einheitliches Symptomenbild, wie es der Tetanus beim Menschen darstellt, mit so heterogenen Ursachen in Verbindung bringen zu können, führte dann Ende der 60er Jahre vorigen Jahrhunderts im Zusammenhang mit der neuen Auffassung der Dinge bei den übrigen Wundkrankheiten auch beim Tetanus zu einer zymotischen Hypothese. Nach Heiberg & Roser, Billroth[4] und Spencer Wells[3] sollte derselbe durch ein eigenes Miasma entstehen, und ein im Blute kreisendes, dem Strychnin ähnliches Gift sollte die Krämpfe veranlassen. Auch der Vergleich mit der anerkannt infektiösen Hydrophobie, mit der nicht selten der Tetanus viel Aehnlichkeit zeigt (T. hydrophobicus), erleichterte der neuen Anschauung, Boden zu gewinnen. Bald erklärten sich Griesinger[5] und namentlich auch Strümpell[6] für die infektiöse Natur.

Die ersten experimentellen Anläufe, das supponierte Gift nachzuweisen, waren allerdings ergebnislos. Arloing & Tripier[2] gelang es nicht, durch Uebertragung von Blut und Eiter Tetanischer bei Hunden und Kaninchen Starrkrampf zu erzeugen. Ebenso negativ waren die Versuche von Billroth & Schulz, die gleichfalls mit Hunden arbeiteten. Erst im Jahre 1884 kamen zwei italienische Forscher, Carle & Rattone[9], zu positiven Resultaten. Dieselben injizierten eine Aufschwemmung von dem infiltrierten Gewebe aus der Umgebung einer Aknepustel, von der Tetanus ausgegangen war, einer Reihe Kaninchen teils in die Nervenscheide des N. ischiadicus, teils in die Rückenmuskulatur. Nach 2—3-tägiger Inkubation entwickelten sich bei 11 unter den 12 Tieren ausgesprochen tetanische Erscheinungen. Auch Uebertragungen von Tier zu Tier gelangen. Diese wichtigen Versuche erhielten im Jahre darauf eine wertvolle Ergänzung durch die Arbeiten, welche Nicolaier[10, 11] unter Flügges Leitung im Göttinger hygienischen Institute ausführte. Durch diese wurde erwiesen, daß Erde, auf Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen übertragen, eine Krankheit mit starrkrampfartigen Symptomen hervorzurufen vermag, während Hunde sich refraktär zeigten. Weiter, daß der Träger dieser Wirkung mit aller Wahrscheinlichkeit in

einem schlanken feinen Bacillus zu suchen sei, der sich im Eiter der gestorbenen Tiere und in der nächsten Umgebung der Impfwunde vorfindet. Die Reinkultur dieses Bacillus gelang nicht, wohl aber die Fortzüchtung in Mischkultur auf erstarrtem Hammelblutserum. Bald nachher fand Rosenbach[15] den von Nicolaier beschriebenen ähnliche Bacillen in dem Eiter eines Kranken, dessen Tetanus von einer Frostgangrän der Füße ausgegangen war. Auch hier war es möglich, mit dem bacillenhaltigen Eiter die Krankheit auf Tiere zu übertragen. Unter Zuhilfenahme eines besonderen anaëroben Verfahrens vermochte dann Kitasato[13, 14] 2 Jahre später die Bacillen auch in Reinkultur zu züchten und durch erfolgreiche Uebertragung derselben den Nachweis zu erbringen, daß in ihnen tatsächlich die Erreger des Tetanus gefunden waren.

II. Morphologie, Kultur, Züchtung, Biologisches.

In einige Tage alten Gelatinekulturen erscheinen die T.bacillen als feine, 2—4 μ lange und 0,3—0,5 μ breite Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. Ein Teil der Stäbchen liegt frei, andere sind in mehr oder weniger langen Fäden von meist leicht bogenförmiger Krümmung geordnet, wieder andere zeigen eine v-förmige oder auch parallele Lagerung. Werden die Kulturen älter, 6—8-tägig, so nimmt die Zahl der einzeln liegenden Bacillen ab, die der Fäden zu. In 10—14-tägigen Kulturen erscheinen schon viel sporentragende Bacillen, in noch älteren verschwinden Fäden und Bacillen, um das Feld ganz den Sporen zu überlassen.

Der T.bacillus besitzt eine zwar deutlich wahrnehmbare, aber wenig lebhafte Eigenbewegung, die zweckmäßig auf erwärmtem Objekttisch beobachtet wird.

Die Beweglichkeit ist bedingt durch eine große Zahl peritricher Geißeln, deren Zahl nach Kanthak & Connel[16], die mit dem van Ermengemschen Verfahren arbeiteten, 30 beträgt, nach Votteler[17] sogar 50—100.

Die Sporenbildung beginnt bei Kulturen, die bei Brüttemperatur gehalten werden, schon bei 24—30 Stunden, in Gelatinekulturen dagegen erst nach 8—10 Tagen, wenn schon der untere Teil der Gelatine in Verflüssigung begriffen ist. Frühzeitige und reichliche Sporenbildung beobachtet man vor allem auf Blutserum und zuckerfreier Bouillon. Die Spore ist eine runde Köpfchenspore von 1—1,5 μ Durchmesser. Am Ende des Bacillus sitzend, verleiht sie demselben ein trommelschlägelähnliches Aussehen. Bei einem gewissen Gehalt des Nährbodens an Zucker oder Glyzerin soll sich die Gestalt der Sporen ändern und mehr elliptisch werden (von Hibler[18]).

Die Färbung der Bacillen gelingt leicht mit den gebräuchlichen Farbstoffen und nach dem Gramschen Verfahren. Auch die Sporen sind unschwer bei Färbung mit Ziehlscher Lösung und nachfolgender Entfärbung mit 25-proz. Schwefelsäure darzustellen. Schwieriger ist dagegen die Geißelfärbung nach Löffler oder van Ermengem. Bedingung für das Gelingen ist, daß man sich ganz junger Kulturen (12—16-stündiger) bedient, die in schneller Folge überimpft sind.

Die Reinzüchtung der T.bacillen gelang Kitasato in der Weise, daß er von dem bacillenhaltigen Materiale auf schrägem Agar ausstrich und die Röhrchen 1—2 Tage bei Brüttemperatur hielt. Die so erhaltenen Mischkulturen wurden, nach 1-stündiger Erwärmung auf 80°, in flüssigen Agar verimpft, der in besondere blasenartige Schalen ausgegossen wurde. Nach Erstarren des Agars wurde der in den Schalen enthaltene Sauerstoff durch eine Wasserstoffatmosphäre verdrängt. Bei diesem Verfahren sollen in der Mischkultur sämtliche vorhandene Sporen zum Auskeimen gebracht werden. Die Erhitzung beseitigt sodann den größten Teil der nicht sporenbildenden Bacillen und von den sporenbildenden diejenigen, die sich noch in vegetativer Form in der Mischkultur vorfinden.

Vermittels des Kitasatoschen Verfahrens, das übrigens in einer im Prinzip durchaus übereinstimmenden Form schon vor der Kitasatoschen Veröffentlichung mit Erfolg in einem Falle von Nicolaier angewandt worden war, gelang es nicht nur Kitasato, sondern auch einer ganzen Reihe anderer Forscher, Reinkulturen des T.bacillus herzustellen. Nicht selten hat aber auch die Methode versagt und auch in geübten Händen. Das Gelingen hängt zunächst davon ab, daß nicht zu wenig T.bacillen in dem Ausgangsmaterial vorhanden sind, vor allem aber von der Beschaffenheit der begleitenden Bakterien. Sind in großer Menge solche vorhanden, die auch frühzeitig widerstandsfähige Sporen bilden, so gelingt die Isolierung meist nicht. Man hat versucht, die Erhitzung noch über eine Stunde auszudehnen, da die T.sporen zu den widerstandsfähigeren gehören, widerstandsfähiger sind als die Sporen des malignen Oedems und mancher Clostridiumformen.

Statt von der erhitzten Mischkultur direkt zur Isolierung auf festem Substrat zu schreiten, kann man auch eine vorherige Anreicherung versuchen. Man impft dabei eine Anzahl Bouillonröhrchen in möglichst verschiedener Verdünnung und hält dieselben unter Luftabschluß zwei Tage bei 37°. Hierauf wird wieder erhitzt und das Verfahren eventuell nochmals wiederholt. v. Hibler vermochte die T.bacillen von den Oedembacillen zu trennen, indem er Vorkulturen (tiefer Impfstich) in erstarrtem und sterilisiertem Kaninchenblut anlegte, die 8 Tage bei Brüttemperatur gehalten wurden.

Sind mit den T.bacillen Fränkelsche Bacillen vereinigt, so lassen sich letztere leicht beseitigen, wenn man von diesem Mikrobengemenge Kulturen in Milch anlegt, in der nach 8 Tagen wohl die T.bacillen, nicht aber die Fränkelschen Bacillen Sporen bilden. Durch Erhitzung läßt sich dann leicht eine Trennung erzielen (v. Hibler[19]).

Ist das Ausgangsmaterial nicht zu stark mit anderen Bakterien durchsetzt und die Zahl der T.sporen nicht zu gering, so macht die weitere Isolierung meist keine Schwierigkeiten. Man kann sich dazu der Kitasatoschen Schalen bedienen. Einfacher und handlicher ist das Verfahren von Lentz[20], das auch eine gute mikroskopische Besichtigung der Kolonien gestattet. Noch einfacher gestaltet sich die Buchnersche Methode[23], bei der die geimpften Kulturröhrchen in größere, mit alkalischer Pyrogalluslösung beschickte und mit Gummistopfen verschlossene Reagenzgläser eingestellt werden. Auch die Höhenschichtkultur (Untergelatine) nach Liborius[21] gibt positive Resultate. Immer muß nur darauf geachtet werden, daß

der für die Impfung bestimmte Nährboden durch Erhitzen möglichst von Sauerstoff befreit und durch schnelles Abkühlen in Eiswasser zum schnellen Erstarren gebracht wird. Auch ohne künstlichen Abschluß des Sauerstoffs gelingt es, dann auf den verschiedensten Nährböden Wachstum zu erzielen, wenn das Impfmaterial in die Tiefe des Röhrchens gebracht wird (v. Hibler).

Auf der Gelatineplatte (20°) werden die Kolonien der Tetanusbacillen erst vom 3. Tage an sichtbar. Bei mikroskopischer Betrachtung gewahrt man eine kompaktere zentrale Partie, von der aus dünne Fäden ausstrahlen, so daß die Kolonien denen von Proteus mirabilis ähnlich sehen (Sanfelice[22]). Bei manchen T.stämmen zeigt die peripherische Zone wieder ein mehr starrstrahliges Gefüge, wobei dann die Kolonie mehr an eine Heubacillenkolonie erinnert (Kitasato). Auch in der Gelatinehöhenschichtkultur können sowohl Kolonien von starrstrahligem Bau und kompakterem Gefüge wie solche von scheinbar dendritischem Bau und lockerem Gefüge beobachtet werden. Nicht selten wird sogar hier das Gefüge so locker und zart, daß die Erkennung Schwierigkeiten macht. Im Gelatinestich beginnt das Wachstum etwa 2 cm unter der Oberfläche. Von dem Stichkanale aus werden zahllose feine Fortsätze in fast senkrechter Richtung in die Gelatine getrieben, die in ihrer Gesamtheit den Eindruck einer wolkigen Trübung machen. Dabei wird die Gelatine durch zahlreiche kleine Gasblasen auseinandergedrängt. Die Verflüssigung beginnt erst spät, nach etwa 10—14 Tagen.

Im Agar ist das Wachstum bis auf die Verflüssigung ganz ähnlich dem in Gelatine. Makroskopisch erscheinen die Kolonien nach 1—2-tägigem Aufenthalt im Brutschrank als feine Wölkchen, mikroskopisch als ein Gewirr feinster Fäden. Im Agarstich hat die Kultur viel Aehnlichkeit mit einem Tannenbaum.

Merkmale, die eine durchaus sichere Unterscheidung der T.-bacillen von den anderen Anaëroben gestatteten, sind in der Kolonienbildung und Kultur nicht gegeben*). Bei Verwendung von Gelatine wird man einen Anhalt für die Auffindung an der sehr geringen Wachstumsschnelligkeit der Kolonien haben. In Agar ist das besonders zarte Gefüge zu beachten. Volle Sicherheit ergibt aber erst die weitere Beobachtung. Nach Lehmann & Neumann sind die Kulturen des Tetanus-, Rauschbrand- und Oedembacillus nicht mit Sicherheit zu unterscheiden. Der T.bacillus wächst gut in neutraler Bouillon, die diffus getrübt wird, auch in Milch, in der das Kasein mehr oder weniger vollständig peptonisiert wird, nachdem es vorher zwar häufig, aber nicht immer zur Gerinnung gelangt ist. Auf Kartoffeln tritt nach Sanchez-Toledo & Villon kein Wachstum ein. Nach Vaillard & Vincent[24] bildet sich ein feiner Ueberzug, ähnlich dem für Typhusbacillen charakteristischen, die Bacillen sind hier zu langen Fäden geordnet, Sporen werden nicht gebildet.

Blutserum ist nach Kitasato ein schlechter Nährboden für die T.bacillen und wird durch sie nicht verändert. Nach Tizzoni, Cattani & Baquis[25, 26] ist dagegen Kaninchenblut ein vorzüglicher Nährboden, auf dem der Bacillus auch ohne Luftabschluß gut ge-

*) Ueber die bisherigen differentialdiagnostischen Methoden vgl. v. Hibler[19].

deiht und Sporen bildet. Aehnlich äußern sich v. Hibler und Kitt. Nach Tizzoni & Kitt wird auch das Serum durch die Kultur verflüssigt. Als ein sehr guter Nährboden wird von v. Hibler der sterilisierte Hirnbrei bezeichnet. Derselbe wird durch den T.bacillus infolge Bildung von Schwefeleisen geschwärzt.

Als Zusätze zu den Nährböden, die das Wachstum begünstigen sollen, werden verschiedene reduzierende Substanzen benutzt, Traubenzucker 2 Proz., ameisensaures Natron 0,3—0,5 Proz. und indigosulfosaures Natron 0,1 Proz. (Kitasato), sowie Lackmuslösung (Novy[27]).

Die geeignetste Temperatur für das Wachstum ist die Brutwärme. Unter 14° wird weder Auskeimen noch Vermehrung beobachtet.

Von biologischen Eigentümlichkeiten des T.bacillus sind das Peptonisierungsvermögen und die Gasbildung schon erwähnt. Das gebildete Gas besteht aus Kohlenwasserstoff und Kohlensäure. Dabei finden sich flüchtige Substanzen (Fettsäuren) von widerlichem Geruch vor, der an verbranntes Horn erinnert. Säure wird in zuckerfreien Nährböden nur in Spuren gebildet.

Um den T.bacillus zum Wachstum zu bringen, ist der Abschluß des Sauerstoffes notwendig. Doch gilt dies, streng genommen, nur für den Fall, wo der Bacillus zunächst in wenigen Exemplaren auftritt, und für frisch isolierte Stämme. Bei reichlicherer Uebertragung, namentlich von älteren Reinkulturen, wirkt der Sauerstoff nicht mehr so schädigend; es genügt dann schon eine übergelagerte Nährbodenschicht oder ein Oelverschluß. Auch größere Bouillonmengen, namentlich im frisch bereiteten Zustande, gestatten meist, ohne daß der Sauerstoff abgehalten wird, ein gutes Wachstum.

Aber auch frisch gezüchtete Stämme zeigen ohne Sauerstoffabschluß ein üppiges Wachstum in Symbiose mit anderen aëroben Bakterien. Hierauf beruht die Debrandsche*) Methode der Giftherstellung. Nach Pasteur erklärt sich diese Tatsache einfach dadurch, daß die aëroben Bakterien den Sauerstoff für sich in Beschlag nehmen und dadurch das anaërobe Bakterium gewissermaßen unter Luftabschluß bringen. Die Annahme von Kedrowski[28], daß die aëroben Bakterien einen Stoff ausscheiden, der den Anaëroben die Existenz ermögliche, hat sich nach den Untersuchungen von Scholz[29] als nicht stichhaltig erwiesen.

Ebenso wie die Symbiose mit andern Bakterien vermag auch die Anwesenheit tierischen Gewebes ein aërobes Wachstum zu ermöglichen (Smith[30], Tarozzi[31]). Tarozzi gelang es leicht, in Bouillon, wie Agar Kulturen zu erhalten, wenn er dem Nährboden unter aseptischen Kautelen entnommene Stückchen parenchymatöser Organe oder Lymphdrüsen beifügte. Hierher gehört wohl auch die schon erwähnte wachstumbefördernde Wirkung erstarrten Blutes, Hirnbreies usw.

Die Haltbarkeit der Sporen ist unter natürlichen Verhältnissen, wenn das Sonnenlicht nicht einzuwirken vermag, eine erhebliche. Henrijean[32] konnte mit einem infizierten Holzsplitter noch nach 11 Jahren Tetanus erzeugen. Das direkte Sonnenlicht schwächt sie dagegen ziemlich schnell ab. In den Versuchen von Vaillard & Vincent hatten auf Papier angetrocknete Sporen, die während des Sommers der direkten Belichtung (Temperatur nicht über 35°) aus-

*) Annales Pasteur, 1900, Nr. 11.

gesetzt waren, nach 6 Tagen Virulenz und Fähigkeit zur Sporenbildung verloren. Ueber die abtötende Wirkung anderer Mittel liegen schon von Kitasato eine ganze Reihe Versuche vor. Hiernach waren die Sporen vernichtet bei Einwirkung von

strömendem Dampf nach 5 Minuten,
5-proz. Karbolsäure nach 15 Stunden (bei 10 Stunden noch keine Abtötung),
5-proz. Karbolsäure + 0,5-proz. Salzsäure nach 2 Stunden,
1-prom. Sublimat nach 3 Stunden,
1-prom. Sublimat + 0,5-proz. Salzsäure nach 30 Minuten.

III. Der Tetanusbacillus als Krankheitserreger.

Wenn eingangs des Kapitels bemerkt wurde, daß der Tetanus im ganzen beim Menschen eine seltene Erkrankung darstellt, so sind doch von dieser Regel einige Ausnahmen bekannt. Es gibt sogar Gebiete, in denen der Tetanus einen gar nicht zu unterschätzenden Anteil an der Gesamtmortalität der Bevölkerung hat. In den südlichen Teilen der Vereinigten Staaten, auf der Insel Bourbon, sollen nach Maxwell 25 Proz., nach Grier sogar 50 Proz. der Neugeborenen an Tetanus zugrunde gehen. Nicht besser stand es auf der Insel Cayenne, wo Erwachsene häufig genug von der Erkrankung betroffen wurden. In Westafrika ist er häufiger als andere Wundkrankheiten, namentlich im Anschluß an Schußverletzungen aus altmodischen Gewehren, die von den Eingeborenen mit Scherben und Steinen geladen werden (Martin[33]). Von anderen Ländern der tropischen und subtropischen Zone erinnere ich an Indien (Bombay), an die Gebiete des Senegal, wo nach Chassaniol der Tetanus puerperalis zahlreiche Opfer unter der eingeborenen Bevölkerung forderte. Aber auch aus einzelnen Ortschaften unter ganz anderen Klimaten wird über ein endemisches Vorkommen berichtet. Dazille erzählt von einem Dorfe in Frankreich, wo 10 Proz. der Neugeborenen an einer Krankheit starben, die er für nichts anderes als Tetanus halten konnte. Noch auffallender ist das Beispiel von der Insel Heimaey bei Island, wo bei einer Bevölkerung von 200 Seelen in 25 Jahren 185 Neugeborene an Tetanus verstorben sind. Aber auch in den Ländern, wo die Krankheit im allgemeinen selten ist, macht sich eine nach Gegenden verschiedene Verteilung der Fälle bemerkbar. Die Schweiz, in Preußen die Provinz Pommern, nach manchen Angaben auch die Umgebung Berlins sind häufig betroffen, während es andererseits stark bevölkerte Landstriche in Deutschland gibt, wo selbst vielbeschäftigte Aerzte während ihrer ganzen praktischen Tätigkeit nie einen Tetanus zu Gesicht bekommen.

Zeitweise Häufungen von Tetanusfällen in Friedenszeiten sind selten vorgekommen, immerhin wird von einigen kleineren Epidemien berichtet. So wurden im Jahre 1834 während eines Monates in der Stockholmer Gebäranstalt Almänna Barnbördshused von 34 Neugeborenen 16 von Tetanus befallen. In Peine hatte ein einziger Arzt in der ersten Hälfte des Jahres 1828 unter 100 Geburten 11 tödliche Fälle von Tetanus. Kleinere Epidemien, die wegen der Art ihrer Entstehung ein gewisses Interesse bieten, sind aus griechischen Hospitälern berichtet. Im Militärhospital von Larissa starben im Jahre 1881 3 Soldaten an Starrkrampf, die mit derselben Pravaz-

spritze Chininjektionen erhalten hatten. Auf dieselbe Ursache war eine kleine Epidemie zurückzuführen, die nach dem Berichte des Dr. Kapetanakis malariakranke Soldaten von der griechischen Okkupationsarmee in Thessalien betraf. In der Leipziger Frauenklinik erkrankten 4 Säuglinge, bei denen der Nabelschnurrest mit unsterilisierter Bolus alba verbunden war (Zweifel[34]). Erinnert sei auch hier an die vor Jahren in Italien vorgekommenen Fälle, die nach Zeitungsnachrichten auf die Applikation von nicht sterilem Diphtherieheilserum zurückzuführen waren.

Kriegszeiten führten stets zu einer Steigerung der Erkrankungsziffer an Tetanus. Das Verhältnis aber, in dem die Erkrankungen an Tetanus zu den übrigen stehen, ist in den verschiedenen Kriegen ein sehr wechselndes. Bilgner, der Generalarzt Friedrichs des Großen, sah weitaus die meisten T.fälle nach der Schlacht bei Prag. Im spanischen Befreiungskriege verloren die Engländer 1812 von 7193 Mann 4 an Tetanus, im Jahre 1814 dagegen von nur 2909 Mann 24. Auch im Krimkriege wechselte die Morbidität und Mortalität sehr erheblich in den einzelnen Jahren. Zahlreiche Opfer forderte der Tetanus wieder in dem Feldzuge von 1866 auf den böhmischen Schlachtfeldern, während der westliche Kriegsschauplatz fast verschont blieb. Der russisch-japanische Feldzug brachte ziemlich wenige Erkrankungen.

Wie haben wir uns nun auf Grund unserer heutigen ätiologischen Anschauungen das Zustandekommen einer T.erkrankung zu denken?

Der Erreger des Tetanus gehört entschieden zu den verbreitetsten pathogenen Bakterien. An den oberflächlichen Erdschichten namentlich des kultivierten Landes haftend, dringt er von dort im Sporenzustande auch in unsere Wohnhäuser, wo er, vor Licht geschützt, sich lange wirksam zu erhalten vermag. Mit dieser großen Verbreitung des Erregers steht die Seltenheit der Erkrankung in einem zunächst schwer erklärlichen Gegensatz. Der wesentliche Grund hierfür ist in den biologischen Eigenschaften des Bacillus gegeben. Derselbe ist lange nicht in der Weise, wie beispielsweise die Erreger anderer Wundkrankheiten, die Staphylokokken und die Streptokokken, zum parasitären Dasein, zur Vegetation innerhalb der tierischen Gewebe, geschaffen. Auch unter den günstigsten Bedingungen bleibt seine Vermehrung im menschlichen und tierischen Gewebe geringfügig, und scheint überhaupt nur unter besonderen Umständen möglich zu werden. Hier kommt namentlich die Beschaffenheit der Wunde in Betracht. Wunden, bei denen das Gewebe stark in Mitleidenschaft gezogen ist und zur Mortifikation neigt, also vor allem schwerere Quetsch- und Rißwunden, solche, bei denen reizende Fremdkörper im Gewebe zurückgeblieben sind, Schußwunden mit scharfkantigen Projektilen, geben die meiste Aussicht auf das Haften des T.virus. Sehr begünstigt wird dasselbe auch durch die Mitarbeit anderer Bakterien, der Staphylokokken, Streptokokken und sonstiger pathogener Bakterien. Der Tetanus kann so ohne vorangegangene Verletzung im Gefolge anderer bakterieller Infektionskrankheiten auftreten. Während der Freiheitskriege wurde im Anschluß an den zahlreich vorkommenden Typhus wiederholt auch Tetanus beobachtet. Im Gefolge von Diphtherie beobachteten denselben Baginsky[35], Marquardt, Cagnat (Rose), nach Anginen Verneuil (Rose), le Roy des Barres (Rose), Kühnemann[36] und Foges[37].

Aber nicht nur pathogene, sondern auch viele saprophytische Lebewesen, Fäulnisbakterien, wie sie sich überall in unserer Umgebung, im Staube und Schmutze vorfinden und daraus in Wunden verschleppt werden können, befördern das Gedeihen des T.bacillus im Gewebe. Uebrigens scheint auch die individuelle Disposition nicht bedeutungslos zu sein. Manche Erkrankungen gingen von minimalen Wunden aus, die im übrigen gar nicht den Charakter der Malignität an sich trugen. In dem Falle von Carle & Rattone (s. Abschnitt I) handelte es sich um eine aufgekratzte Aknepustel. Erinnert sei auch an die Erkrankungen im Anschluß an Gelatineinjektionen und an Nähte mit unvollkommen sterilisiertem Catgut (Kleinertz[38]).

Größere Schwierigkeiten machen für die Erklärung die Fälle, wo die Wunde schon verheilt ist und der T. sich von einer Narbe aus entwickelt. Es ist hier wieder zu beachten, daß der T.bacillus, im sonst intakten Gewebe auf sich selbst angewiesen, weder zu einer Vermehrung noch zu stärkeren Reizwirkungen befähigt ist. Als relativ blander Fremdkörper kann er so in die sich bildende Narbe einheilen oder durch den Saftstrom an andere Körperstellen transportiert werden. Schon Vaillard & Rouget berichteten von einem Meerschweinchen, das mit T.sporen und Milchsäure geimpft war, und erst 4 Monate nach der Impfung an einem T. erkrankte, der auf nichts anderes als auf die an der Impfstelle zurückgebliebenen Sporen bezogen werden konnte.

Auch von anderen Autoren wird die Möglichkeit einer langen Inkubation der Sporen bei T. betont (Thalmann, Tarozzi, Schneider). In den Versuchen von Tarozzi[39] ergab sich, daß bei Tieren, welche subkutan mit sporenhaltigen T.kulturen geimpft waren, die Sporen häufig in den Blutkreislauf und die inneren Organe eindringen und sich dort, namentlich in der Leber, bis $3^1/_2$ Monate halten können. Unter geeigneten Bedingungen, namentlich unter dem Einflusse nekrotisierender Prozesse, keimen die Sporen aus und machen die Tiere tetanisch. Dem ganz entsprechend sind auch neuere Versuche von Schneider[40]. Hiernach zeigen in die Blutbahn der Kaninchen gebrachte giftfreie T.sporen eine sehr hohe Resistenz gegen die bakteriziden Einwirkungen des Blutes wie der Gewebe und sind selbst Monate nach der Injektion noch nachweisbar. Doch sind solche Tiere außerordentlich für Tetanus disponiert. Jeder Eingriff, bei dem Gewebspartien lädiert werden, spontane Erkrankungen vermögen bei ihnen ohne weiteres einen letalen Tetanus hervorzurufen. Auch beim Menschen können T.sporen längere Zeit im Gewebe der Eingangspforte (Narbe), ohne Erscheinungen zu machen, sich aufhalten. Sie vermögen auch von hier aus in das übrige Körpergewebe vorzudringen, nachdem sie die regionären Lymphdrüsen passiert haben, wo sie unter anderen von Schnitzler[41] nachgewiesen wurden. Auch Fischer[42] sieht in diesem Verhalten kein seltenes Vorkommnis. Jedenfalls ist damit zu rechnen, daß sich T.sporen in einer alten Narbe oder an anderen Körperstellen, an die sie von der Eingangspforte gelangt sind, aufhalten können, ohne zunächst Krankheitserscheinungen zu verursachen. Zum Zustandekommen des Tetanus ist hier ein Gewebsinsult erforderlich, der die Stelle treffen muß, an der die latenten Sporen ruhen. In erster Linie kommen hier Traumen in Betracht; Knochenfrakturierungen sollen nach Vaillard & Rouget

besonders geeignet sein. In Analogie der Versuche von Schneider am Tiere würden aber auch Erkrankungen der verschiedensten Art, wenn sie das die Sporen beherbergende Gewebe zu schwächen vermögen, einen Tetanus hervorrufen können. Der T. atyroticus (rheumaticus) der älteren Autoren bietet also zurzeit keine Schwierigkeit mehr für die Erklärung. Der eigentliche Ausgangspunkt der Erkrankung, der Sitz der Bacillenwucherung, kann allerdings im einzelnen Falle schwer feststellbar sein. Vielfach hat man ihn, da häufig Katarrhe die Krankheit begleiten, in der Respirationsschleimhaut gesucht, namentlich, nachdem es Carbone & Perrero gelungen war, mit dem Bronchialsekret eines Kranken bei Mäusen Tetanus hervorzurufen.

Prüft man an der Hand unserer jetzigen ätiologischen Anschauungen weiter das epidemiologische Verhalten des Tetanus, so hat dasselbe — die Seltenheit der Erkrankung im allgemeinen, Häufungen unter bestimmten Verhältnissen — nichts Wunderbares. Ob nach einer Schlacht ein hoher Prozentsatz der Verwundeten an T. erkrankt oder ein geringer — wird ceteris paribus zunächst davon abhängen, welcher Art die Verwundungen sind, ob es sich beispielsweise mehr um glatte Hiebwunden oder um buchtige Rißwunden handelt. Da der T.bacillus ein Bewohner der oberflächlichen Erdschichten ist und dabei das kultivierte Land bevorzugt, so wird es weiter nicht gleichgültig sein, ob der Kampf auf Feld und Straßen oder im Walde stattgefunden hat. Auch meteorologische Einflüsse kommen in Betracht. Bei einem durch Regengüsse kotig gewordenen Boden vermögen Erdbestandteile leichter zu den Wunden zu gelangen als bei Trockenheit. Je früher der Verwundete einem Lazarett überwiesen werden kann, um so geringer sind die Chancen für die Infektion. Auch der Einfluß von Erkältungen soll nicht geleugnet werden. In Friedenszeiten muß wieder den besonderen Lebensgewohnheiten der Bevölkerung, ihrer kulturellen und sozialen Stufe Bedeutung beigemessen werden. Schon Dazille schrieb die Häufigkeit des Tetanus bei der schwarzen Rasse auf Cayenne und in dem südlichen Amerika dem Wohnen in Erdhütten zu. Auch aus unseren Gründen heraus erscheint diese Erklärung durchaus plausibel. In unseren Klimaten begegnen wir, von einzelnen Fällen abgesehen, Häufungen des Tetanus nur bei den Neugeborenen. Nicht unwahrscheinlich ist es, daß diese Infektionen von der Wäsche ausgehen, die auch heute noch vielfach in kleineren Ortschaften zur Bleiche auf Garten- und gedüngter Wiesenfläche ausgebreitet wird. Hierbei wäre die Möglichkeit für die Aufnahme von T.sporen durchaus gegeben. Hospitalepidemien sind heute nicht mehr denkbar; die früher beobachteten wird man auf ungeeignete Aufbewahrung von Verbandstoffen zurückzuführen haben.

Dem Eintritt der Krankheitserscheinungen geht beim Tetanus eine Inkubation vorauf, deren Dauer zwischen einigen Tagen und mehreren Wochen variieren kann. Rose erwähnt 2 Fälle, wo der Tetanus schon am zweiten Tage nach der Verletzung auftrat. Das sind jedoch seltene Ausnahmen, ebenso wie die ganz späten Erkrankungen. Nach der Zusammenstellung von Rose beginnen die Krankheitserscheinungen in 45 Proz. der Fälle in der zweiten Woche nach der Verletzung (serotini), in etwa 30 Proz. in der ersten (maturi) und in etwa 20 Proz. in der dritten und vierten Woche (remoratiores).

Klinisch zeigt uns der Tetanus eine an bestimmten Stellen beginnende und von hier symmetrisch fortschreitende Muskelstarre. Kiefer- und Nackenmuskeln werden zunächst ergriffen, von da geht die Starre auf die Rücken- und Bauchmuskeln und schließlich auf die Beine über. Die Hände und Vorderarme bleiben unbeteiligt, ebenso die Sinne und das Bewußtsein.

Neben der dauernden Starre werden dann namentlich an den Muskeln, an denen die Starre erst beginnt oder schon in der Abnahme begriffen ist, zeitweilig auftretende Exazerbationen des Krampfzustandes beobachtet, die sogenannten „Stöße", „crises". Diese Stöße entstehen durchaus spontan und ohne äußere Veranlassung, haben also nichts mit erhöhter Reflexerregbarkeit zu tun. Daneben kann es aber auch zu Reflexstößen kommen, die durch peripherische Reize ausgelöst werden und dann auch den Ausdruck einer erhöhten Reflexerregbarkeit darstellen. Notwendig gehört jedoch diese nicht zum Bilde des T. beim Menschen; jedenfalls versichert der kompetente Kenner desselben, Rose, daß es genug Fälle gäbe, in denen nichts von einer solchen zu merken wäre. Meist handelt es sich dann auch nur um bestimmte peripherische Reize, die zur Auslösung von Reflexstößen befähigt sind. Bei dem einen Kranken sind es Reize vom Gesicht aus, bei dem andern vom Gehör aus, bei einem dritten ruft nur der Schlingakt den Krampf hervor (T. hydrophobicus).

Die Unabhängigkeit der ersten Krankheitserscheinungen von dem Sitze der Verletzung wird übrigens nicht von allen Autoren anerkannt. In der Dissertation von Friedrich aus dem Jahre 1837, auf die sich Romberg vielfach stützt, wird ausgeführt, daß der Tetanus nach Verwundung eines sensitiven Nerven entstehe, infolge deren Krämpfe entweder nur im verletzten Gliede oder in allen Muskeln folgten. Nicolaier zitiert einen Fall, der von Pierantoni beschrieben ist, wo nach einer Verletzung des linken Fußes zuerst Starre im linken Bein, dann im rechten Beine auftrat. Romberg erklärt in seinem Lehrbuche der Nervenkrankheiten, daß der Ausbruch des Starrkrampfes an dem Sitze der Verletzung oder entfernt davon erfolgen könne. In neuerer Zeit ist ein Fall von lokalem Tetanus von Axhausen[44] beschrieben.

Weiter gehört hierher der zuerst von Rose beschriebene T. facialis, der bei Sitz der Verletzung im Bereiche der 12. Hirnnerven beobachtet ist. Das Auffällige bei dieser Form ist, daß neben den Erscheinungen des Tetanus sich Lähmungen im Gebiete des N. facialis einstellen. Neben der einseitigen Facialislähmung wurden mehrfach Krämpfe in der Schlundmuskulatur beobachtet, wodurch das Krankheitsbild der Hydrophobie ähnlich wurde (Tetanus hydrophobicus).

In neuerer Zeit sind Fälle von T. facialis unter anderen von Friedländer, P. Meyer[45] beschrieben. Gewisse Abweichungen im klinischen Bilde zeigt auch der T. der Neugeborenen. Der Anfall beginnt hier gewöhnlich mit einem gellenden Schrei, auf welchen nach kurzer Atemlosigkeit anhaltende, geräuschvolle Atmung folgt. Die Krämpfe fangen im Gesicht an und gehen dann auf Rumpf und Extremitäten über; wobei die Haut cyanotisch gefärbt ist und die Temperatur schnell ansteigt. Die Krampfanfälle werden häufiger und stärker. In den Ruhepausen können fibrilläre und klonische Zuckungen beobachtet werden (Schubokowsky[46]). Der sogenannte Pseudotetanus, der in der heißen Jahreszeit namentlich Kinder von 4—16 Jahren befällt und sich in tonischen Krämpfen, besonders der Gesichts-, Hals- und Nackenmuskulatur, äußert, hat nichts mit der bacillären Infektion zu tun (Pexa[47]).

Von anderen klinischen Erscheinungen seien noch erwähnt die profusen Schweiße und die fast stets vorhandene Insomnie. Fieber, der sonst nie fehlende Begleiter einer Infektionskrankheit, kann beim T. völlig ausbleiben, sowohl bei den Fällen, welche tödlich enden, wie bei denen, die in Genesung übergehen. Sein Eintreten ist nach

Rose ein signum mali ominis, ein Zeichen der eintretenden Erschöpfung.

Die Prognose ist bei Tetanus eine ungünstige. Aus 716 Fällen, die in verschiedenen Hospitälern zur Beobachtung kamen, berechnet Rose eine durchschnittliche Mortalität von 88 Proz. Als prognostisch ungünstiger hat stets der Tetanus gegolten, der sich an äußere Verletzungen anschloß. In den Aphorismen des Hippokrates heißt es: ἐπὶ τρώματι σπασμὸς ἐπιγινόμενος θανάσιμον und Aretaeus sagt: ἢν ἐπὶ τρώματι σπασμὸς γένηται, ὀλέθριον μὲν καὶ δυσέλπιστον· ἀρήγειν δὲ χρή· μετεξέτεροί τε γὰρ καὶ ἐκ τοιῶνδε ἐσώθησαν. Als sehr wesentlich hat sich vor allem für die Prognose die Dauer der Inkubation herausgestellt. Nach dieser geordnet starben bei Rose von den frühen Fällen 91 Proz., von den serotini 81,3 Proz., von den remoratiores 52,9 Proz. Auch nach der Zusammenstellung von Tilmann[48] verlaufen die vor Ablauf von 10 Tagen einsetzenden T.fälle fast immer tödlich, während von den späteren viele geheilt werden.

Die Todesursache ist in einem großen Teil der Fälle Asphyxie, die im Anschluß an schwere Stöße unter Beteiligung des Zwerchfells und der Kehlkopfmuskeln an dem Krampfe eintritt. Außerdem kann der Tod durch plötzlichen Herzstillstand eintreten oder auch infolge Erschöpfung.

Nach dem Tode steigt nicht selten die Körpertemperatur noch und erreicht dabei bisweilen ganz exzessive Grade (43° und mehr). Solche postmortale Temperatursteigerungen sind von Hübener bei Choleraleichen, von Bennet Dowles bei Leichen von an Gelbfieber Verstorbenen beobachtet. Dieselben sind ein Leichenphänomen und werden durch die komplette Gerinnung des Myosins, bei der Wärme frei wird, erklärt.

Der pathologisch-anatomische Befund bei Tetanus ist negativ, soweit er sich nicht auf die mit der unmittelbaren Todesursache zusammenhängenden Veränderungen in den Lungen (Hyperämie, Ekchymosen, Oedem) bezieht. Weder die nervösen Zentralorgane noch die peripherischen Nerven zeigen, wenigstens makroskopisch, konstante Veränderungen.

Außer beim Menschen wird der Starrkrampf noch bei einzelnen Haustierarten beobachtet, vor allem beim Pferde, wo er nach Hufverletzungen, Kastration keine so seltene Erkrankung ist. Nach einer Inkubation, die zwischen 4—5 Tagen und 3 Wochen variiert, beginnt, wie auch beim Menschen, die Starre an ganz bestimmten Muskelgruppen. Nach Behring (Das Tetanus-Heilserum, Leipzig, Thieme) ist das erste und wichtigste Zeichen das eigentümliche Verhalten der Nickhaut, die beim Emporheben des Kopfes den Bulbus über die Hälfte bedeckt hält. Je weiter die Krankheit fortschreitet, um so kleiner wird die Partie, welche von der Nickhaut frei bleibt. Auch sonst ist das Verhalten des Tieres charakteristisch. Der Kopf ist steif aufgerichtet, das Kauen durch beginnenden Trismus erschwert, die Nüstern sind trompetenartig erweitert, die Ohren eng gestellt und aufwärts gerichtet. Frühzeitig beteiligt sich auch der Schwanzheber an der Kontraktur, wodurch der Schwanz in eine steifgestreckte Lage gebracht wird. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung zeigt die Rückgratssäule opisthotonusartige Einsenkung, die Hals- und Rumpfmuskeln werden bretthart. Der vollständig gewordene

Trismus macht Nahrungsaufnahme unmöglich. Die Reflexerregbarkeit ist in diesem Zustande meist stark erhöht. Wie beim Menschen werden profuse Schweiße beobachtet, während Fieber in der Regel fehlt. Der Tod erfolgt unter starker Dyspnoë. Die Obduktion ergibt keine für die Krankheit charakteristischen Befunde. Am meisten fällt noch das dunkele, ungeronnene und lackfarbige Blut auf. Die Lungen sind infolge der sub finem vitae eintretenden schweren Störungen im Respirations- und Zirkulationsapparat hyperämisch und ödematös.

Nächst den Pferden werden von den Haustieren noch am häufigsten Rinder (im Anschluß an die Geburt, Wölfer[49]) und Schafe von T. befallen. Ausnahmsweise ist er auch bei anderen Tieren beobachtet, beim Hunde von Sylvain le Roux, bei einer Ziege nach einer Operation am Halse von Devés, bei einem Esel von Marquard (Revue de chirurgie, p. 664ff.). Beim Geflügel kommt der spontane T. nicht vor.

Daß der spontane T. der größeren Haustiere ätiologisch gerade so zu beurteilen ist wie der des Menschen, wurde durch zahlreiche Versuche, an denen sich namentlich Kitt[50, 51] beteiligt hat, erwiesen. Betreffs der Einzelheiten verweise ich auf dessen Sammelreferat in den „Monatsheften für praktische Tierheilkunde", 1890, Heft 5.

Auch klinisch steht der Tetanus der größeren Haustiere, namentlich der des Pferdes, dem menschlichen Tetanus ziemlich nahe, indem auch hier die Krankheit immer an gewissen Muskelgruppen beginnt und von da symmetrisch auf die übrige Muskulatur fortschreitet (Tetanus descendes). Das Krankheitsbild ist ein wesentlich anderes als es der experimentelle Tetanus ascendens unserer kleineren Versuchstiere zeigt (s. folgende Abschnitte).

Die ätiologische Diagnose ist mikroskopisch nicht zu stellen. Die Bacillen sind in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auch an der Eingangspforte viel zu spärlich vorhanden, außerdem bieten sie zu wenig Charakteristisches, um im gefärbten Präparate mit Sicherheit als solche erkannt werden zu können. Die mikroskopische Untersuchung hat nur einen orientierenden Wert, indem sie uns ungefähr über die Menge der überhaupt vorhandenen Bakterien und über das Mengenverhältnis derselben zu etwa verdächtigen Stäbchen aufklärt, mithin für die Anstellung des Kulturversuches Winke gibt. Aber auch auf die Kultur, die häufig genug im Stich läßt, wird man sich nicht verlassen, sondern von vornherein zum Tierexperiment schreiten. Einer nicht zu kleinen Anzahl Mäuse — je weniger Bacillen man vermutet, um so mehr Tiere sind erforderlich — werden Wundsekret, Gewebsstückchen aus der Umgebung der Wunde, Teile von etwa in der Wunde aufgefundenen Fremdkörpern unter die Haut eines Hinterschenkels verimpft. Zugleich bringt man zum Zwecke der Anreicherung der Bacillen Teilchen von dem verdächtigen Materiale auf eine Anzahl Bouillonröhrchen, die bei Luftzutritt 3—4 Tage bei 39° gehalten werden. Außerdem werden noch eine Anzahl Röhrchen mit erstarrtem Kaninchenblut (siehe vorigen Abschnitt) durch tiefen Stich geimpft und mehrere Tage bei Brutwärme gehalten. Mit den so erhaltenen Mischkulturen werden

dann wieder Mäuse am Hinterschenkel oder der Schwanzwurzel subkutan geimpft.

In dieser Weise vorgehend gelingt es, wenn überhaupt T.-bacillen vorhanden waren, an dem einen oder anderen Tiere die charakteristischen Symptome zu produzieren. Verwechselungen mit anderen Infektionen können dem einigermaßen Geübten nicht vorkommen. Das Tierexperiment mißlingt nur, wenn stark pathogene Bakterien anderer Art (malignes Oedem) die Tiere zu früh töten. Die Mitwirkung von nicht sporenbildenden Bakterien (sehr virulenter Streptokokken usw.) würde man durch Erhitzen der Mischkulturen auf 80° ausschalten können. Bleiben sämtliche Tiere 5 Tage am Leben, ohne tetanisch zu werden, so ist das Resultat negativ. Auch von der Kultur ist in solchen Fällen nichts zu erwarten.

Erliegt ein Tier dem Tetanus, so ist der Diagnose Genüge getan. Um die Bacillen aus dem Tier jetzt in Reinkultur zu gewinnen, verfährt man weiter in folgender Weise:

1) Mikroskopische Untersuchung des Eiters, resp. Wundflüssigkeit usw.
2) Impfung des Eiters auf Bouillon oder Agar, Einstellen der Röhrchen auf 36—48 Stunden in den Thermostaten, Erhitzen 1 Stunde auf 80°, Anlegen hoher Agar- und Gelatinezuckerschichtkulturen, die in Buchnersche Röhrchen mit alkalischer Pyrogalluslösung kommen.
3) Stichimpfung auf Kaninchenblut, Einstellen in den Brutschrank auf eine Reihe von Tagen, Untersuchung des Kondenstropfens, Zuckergelatineschichtkulturen wie bei 2.
4) Aseptisches Herauspräparieren von Milz und Herz, Einlegen in eine feuchte Kammer, Einstellen auf 24 Stunden in den Thermostaten, Zuckergelatineschichtkultur wie oben.

Sind die T.bacillen nicht zu spärlich in dem Ausgangsmateriale vorhanden, so kommt man noch am einfachsten und schnellsten mit dem Lentzschen Verfahren (Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52) zum Ziele.

Handelt es sich um eine Leiche mit bekannter Verletzung, so wird man in gleicher Weise verfahren, dann aber auch mindestens noch die regionären Lymphdrüsen in die Untersuchung einbeziehen. Auch von den inneren Organen, Milz, Gehirn, Blut, sowie von dem der Impfstelle benachbarten Muskelgebiet ist auf Mäuse, eventuell nach vorhergehender Anreicherung in feuchter Kammer, zu verimpfen. Auch in beerdigten Leichen gelingt der Nachweis der Bacillen jedenfalls noch nach vielen Wochen. Gerade hier wird man sich auch an die von der Impfstelle entfernter liegenden Gewebe halten können. Bezüglich der Einzelheiten dieser Untersuchungen verweise ich, abgesehen von den oben zitierten Arbeiten, auf die Mitteilungen von Bombicci[52], Rohardt[53], Lösener[54], v. Esmarch[55].

Ist die Eingangspforte nicht bekannt, so wird man auf irgendwelche die T.erkrankung begleitende katarrhalische oder sonst entzündliche Zustände sein Augenmerk zu richten haben und mit den an diesen Stellen erhältlichen Krankheitsprodukten Tierimpfungen anstellen. Namentlich kommt hier Schleim aus den Bronchien, der Nasen- und Rachenhöhle in Betracht. Abstriche von den Mandeln

auf Agar mit nachfolgender Verarbeitung der Mischkultur nach dem Schema kann versucht werden. Vor allem ist aber durch die Anamnese nach früher erlittenen Verletzungen zu forschen, deren Narben, wie wir früher sahen, der Sitz der Bacillen sein können.

Gerade in solchen ätiologisch schwierigen Fällen ist auch der Versuch am Platze, das spezifische Gift im Blute nachzuweisen. Durch die Versuche von Shakespeare[56], Nissen[57], Kitasato, Kartulis[58], Buschke & Oergel[20] u. a. wissen wir, daß das T.gift im Blute Tetanischer nicht selten so reichlich auftritt, daß es durch Injektion auf Mäuse, ca. 0,2—1,0 ccm, nachgewiesen werden kann. Doch ist dies keineswegs immer der Fall. Behring[59] fand in zwei mittelschweren Fällen das Blut nicht gifthaltig. Die Körperorgane enthalten das Gift nur dann, wenn es auch die Körpersäfte enthalten. In die Sekrete, den Schweiß, Speichel, Harn und die Galle geht das Gift nicht über. Nur bei künstlicher Ueberschwemmung des Blutes mit Toxin, wie sie aber nur experimentell erzeugt werden kann, können kleine Bruchteile im Harn nachgewiesen werden. Bei der spontanen Infektion enthält er kein T.gift, soll aber durch den Gehalt an anderen Stoffen hypertoxisch wirken (Bosk[60]).

Den T.bacillus agglutinierende Substanzen treten im Blute Tetanischer nicht auf. Eine Serodiagnose nach Art der Widalschen bei Typhus ist bei Tetanus nicht angängig (Courmont[61, 62]), ebensowenig zeigt das Serum spezifische Komplementablenkung.

IV. Der Tetanusbacillus als Saprophyt in unserer Umgebung.

Bei keinem anderen pathogenen Bakterium gelang der Nachweis in der Umgebung des Menschen so früh und mit der Sicherheit, wie beim T.bacillus. Nicolaier konnte mit 12 unter den 18 Erdproben, die er aus der Umgebung von Göttingen untersuchte, beim Tiere Tetanus hervorrufen. Auch unter 172 Erdproben, die aus Leipzig, Berlin, Wiesbaden bezogen waren, ergaben bei der Verimpfung 81 den charakteristischen Symptomenkomplex. Nach dem Vorgang von Nicolaier sind dann weiter Erdproben aus den verschiedensten Städten und Ländern untersucht. In den Versuchen von Bossano[63], der im bakteriologischen Institute der medizinischen Schule zu Marseille unter Rietschs Leitung arbeitete, erwiesen sich unter den Proben aus 38 Städten, die allen fünf Weltteilen angehörten, nur 12 als frei von T.bacillen. Aber auch im Wasser ist der Nachweis mehrfach gelungen. Lortet[64] fand die Bacillen sowohl im Schlamm des Genfer Sees, wie in dem des Toten Meeres. Im Bielschwasser der Schiffe durchqueren sie auch die Weltmeere (Ringeling[65]), wobei sie es dann auch gar nicht selten zur Betätigung ihrer pathogenen Eigenschaften kommen lassen. Auf den großen Handelsdampfern sind wiederholt T.fälle beobachtet und geradezu eine Epidemie zur See ereignete sich im April 1782, wo in der Flotte des Lord Rodney nach einem Seegefechte unter 354 Verwundeten 16 an T. zugrunde gingen.

Aus allen diesen Tatsachen ist zu schließen, daß der T.bacillus eine außerordentliche Verbreitung besitzt. Ob es aber doch Landstriche gibt, in denen der T.bacillus völlig fehlt, wie dies z. B. am Kongo der Fall sein soll, und ob andere sehr reichlich damit gesegnet sind, läßt sich, da es sich bei den bisherigen Experimenten doch nur um Stichproben gehandelt hat, nicht mit Sicherheit sagen. Aus dem

Fehlen der Krankheit an dem einen Ort und der Häufigkeit an einem anderen, dürfen wir, wie ich früher auseinandersetzte, noch nicht auf ein gleiches Verhalten der Bacillen schließen. Für das Zustandekommen der Erkrankung spielen eben außer dem Bacillus eine Reihe anderer Momente, Lebensgewohnheiten, Beschäftigung, kulturelle und soziale Verhältnisse eine große Rolle.

So viel scheint schon nach den bisherigen Versuchen sicher zu sein, daß innerhalb derselben Gegend der Boden nicht in gleichem Grade infektiös ist. Schon Nicolaier machte darauf aufmerksam, daß die nicht infektiösen Erdproben namentlich aus dem Walde und anderen der Verunreinigung weniger ausgesetzten Orten stammten, während die infektiösen Gärten, Höfen, Straßen, Rieselfeldern entnommen waren. Nach dieser Richtung weiter angestellte Versuche ergaben, daß es sich hier nicht um einen Zufall handelte. Bisserié[66] fand in Verneuils Laboratorium den Staub von viel benutzten Straßen, Reitwegen, den Sand vom Boden einer Reitschule stark infektiös, während auch wieder Walderde unwirksam war. Neben viel benutzten Straßen scheint namentlich gedüngtes Acker- und Gartenland T.bacillen zu beherbergen (Sanchez Toledo, Reclus u. a.). Von diesen Orten aus gelangen die Bacillen resp. deren Sporen an Stiefel und Kleider und werden mit diesen zu den Gegenständen unserer nächsten Umgebung transportiert. Wie häufig sich T.bacillen an unserer Kleidung finden, zeigen instruktiv die Untersuchungen von Uhlenhuth & Haendel (Hecker[67]), die sich allerdings zunächst nur auf die militärischen Bekleidungsstücke beziehen. Hiernach waren unter 107 Proben schmutziger Fußlappen 19mal, unter 47 Proben getragener Stiefel 8mal, unter 20 Proben Halsbinden 2mal T.bacillen nachweisbar. Vielfach ist auch der Nachweis innerhalb der Wohnungen gelungen, so in den Dielenritzen (Kühnau[68], Chantemesse & Widal[69]), im Staub der Fehlböden (Heinzelmann[70]), in Spinnweben (Kitasato, Belfanti & Pescarolo[71]), im Kasernenstaube (Hecker).

Daß sie sich häufig auch in dem Staube von Eisenbahnwagen vorfinden (Härtl[72]), kann nicht auffallen. Aber auch an und in dem menschlichen Körper wurde ihre Anwesenheit festgestellt. In den Versuchen von Uhlenhuth & Haendel zeigte der Körperschmutz von den Füßen unter 25 Proben 2mal, Kopfhaar unter 12 Proben ebenfalls 2mal die Bacillen. Auf ihr Vorkommen in der Mundhöhle sowie in kariösen Zähnen weisen die Mitteilungen von Scheff[73] und Luretт[74] hin. Im menschlichen Kot wies sie Pizzini[75] in 5 Proz. der Fälle nach.

Können wir so den Weg der Bacillensporen von dem Erdboden zum Menschen direkt oder durch Vermittelung der Wohnung ganz gut übersehen, so ist doch noch nicht ganz klar, wo eigentlich die Hauptstätte für die saprophytäre Existenz des Bacillus gelegen ist. Als Krankheitserreger spielt er eine viel zu geringe Rolle, als daß auf diesem Wege sein Fortbestehen gesichert erscheinen könnte. A priori wäre sehr wohl denkbar, daß die T.bacillen von Haus aus Bewohner der oberflächlichen Erdschichten sind, daß sie hier vielleicht in Symbiose mit anderen Organismen, sowie da, wo organische, im Abbau begriffene Materie vorhanden ist, ausreichende Bedingungen für Existenz und Vermehrung finden. Mit dieser tellurischen Theorie stimmen jedoch nicht ganz die vorhin angeführten

Tatsachen, wonach die Bacillen sich vorwiegend nur in einer solchen Erde vorfinden, die der Verunreinigung durch den Kot von Tieren ausgesetzt ist. Daß der letztere in der Tat das Virus enthält, ist durch wiederholte Versuche festgestellt. Sanchez Toledo & Veillon[76] hatten bei ihren Versuchen in 50 Proz. positive Resultate. Joseph[77] fand ihn ständig im Darme gesunder Rinder. In den Darm der Tiere gelangen die Sporen mit der Nahrung, Gras, Heu usw., worin sie von Rietsch[77] auch nachgewiesen wurden. Man wird sich also wohl vorzustellen haben, daß das Tier die an irgendeiner Stelle mit der Nahrung aufgenommenen Sporen mit dem Kote weiter verstreut und so mindestens für die Verschleppung des Virus von einem Ort zum andern von Bedeutung ist. Sormani[78—80] hält sogar die Passage des Darmkanals für unerläßlich für die Erhaltung des Bacillus; nur diese Stelle käme seinen biologischen Ansprüchen in bezug auf Temperatur, Nährstoffe, Sauerstoffabschluß entgegen, während die Erdoberfläche infolge der Belichtung und meteorologischer Einflüsse Vermehrung und Erhaltung beeinträchtige. Wie dem aber auch sei — jedenfalls ist das häufige Vorkommen des Bacillus im Darmkanale namentlich der pflanzenfressenden Haustiere für die Verbreitung der Sporen in unserer Umgebung nicht ohne Bedeutung.

V. Tetanus nach Verimpfung lebenden Materials bei unseren kleineren Versuchstieren.

Die ersten positiven Impfresultate waren, wie schon an anderer Stelle erwähnt, mit Mischkulturen erzielt (Carlo & Rattone, Nicolaier, Rosenbach). Erst Kitasato arbeitete mit reinem Materiale und zeigte, daß es auch hiermit, und zwar schon bei Verimpfung kleinster Mengen, gelingt, typischen Tetanus zu erzeugen. Bei der Autopsie der mit Reinkulturen infizierten Tiere fiel schon Kitasato die außerordentlich geringfügige lokale Reaktion auf, die sich stets auf leichte Hyperämie und etwas Oedem beschränkte. Noch merkwürdiger mußte die geringe Zahl der nachweisbaren Bacillen erscheinen. Nur an der Impfstelle ergab die Kultur positive Resultate, Blut und Organe waren steril. Hier lag ein Widerspruch zu den Angaben von Nicolaier vor, dem es unter 52 Uebertragungen von Blut und Organstücken von an Erdtetanus gestorbenen Tieren 11mal gelang, wieder Tetanus zu erzeugen. Auch Tizzoni[81] wies die Bacillen in der Milz nach und weiter konnten Zumpe & v. Oettingen[82,83] auch ihre Anwesenheit im Blute feststellen. Zumpe brachte das Herz einer an Tetanus verstorbenen Maus in toto in Nährbouillon und hielt dieselbe 4 Tage bei 37°. Die Bouillon hatte sich dann getrübt und enthielt neben anderen Bakterien tetanusbacillenähnliche, sporentragende Stäbchen. Bei Ueberimpfung auf andere Mäuse entstand Tetanus. In den Organen gelang der Nachweis am sichersten, wenn dieselben behufs Anreicherung einige Tage bei 37° in feuchter Kammer aufbewahrt waren. Die Zumpeschen Angaben wurden auch durch v. Hibler bestätigt, der mittels Kulturverfahrens die Bacillen entfernt von der Impfstelle sowohl im Muskel- und Unterhautzellgewebe, wie in den Organen (Milz, Gehirn) nachweisen konnte, wenn er größere Stücke der Organe unter Luftabschluß einige Tage bei 37° gehalten hatte.

Bei der weiteren Verfolgung der Kitasatoschen Beobachtung waren Vaillard & Vincent[84] zu einer Reihe interessanter Untersuchungen und Schlußfolgerungen gekommen. Zunächst hatten sie festgestellt, daß die Zahl der Bacillen an der Impfstelle schon 6—8 Stunden nach der Einführung erheblich verringert ist und die noch übrigen großenteils in Leukocyten eingeschlossen sind. Nach 24 Stunden konnten mikroskopisch überhaupt keine Bacillen mehr nachgewiesen werden, sondern nur noch auf kulturellem Wege. Vaillard & Vincent erklärten deshalb, daß bei Verimpfung mit Reinkultur überhaupt keine Vermehrung der Bacillen, also auch keine Bildung neuen Giftes, wie dies Kitasato angenommen hatte, einträte, daß vielmehr der so produzierte Tetanus lediglich auf die Wirkung des mit den Bacillen eingeführten Giftes zu beziehen sei. War dies der Fall, so mußten die Bacillen ohne Gift unschädlich sein, was auch die Versuche zu bestätigen schienen. So bewirkte die Verimpfung von Kulturen, die bei 20—22° gewachsen waren, bei welcher Temperatur die Giftbildung sehr geringfügig ist, nur ganz leicht tetanische Erscheinungen, oder die Tiere blieben auch ganz gesund. Das gleiche Resultat wurde erzielt, wenn bei 37° gehaltene Kulturen durch 20-minutiges Erhitzen auf 60° entgiftet, oder die Bacillen durch wiederholtes Auswaschen mit sterilem Wasser von dem anhaftenden Gifte befreit waren.

Die Nachprüfung der Versuche von Vaillard & Vincent[84], die von Sanchez Toledo[85], Roncali[86, 87], Klipstein[88] vorgenommen wurde, führte allerdings zu etwas abweichenden Resultaten. Es ergab sich, daß die Verimpfung von T.bacillen oder Sporen, wenn sie unter den von Vaillard & Vincent angegebenen Bedingungen vorgenommen wurde, doch noch meist zu Tetanus führte. In der Tat vermochte weder die Züchtung bei niederer Temperatur die Giftbildung genügend zu hindern, noch die Erhitzung auf 60° gebildetes Gift völlig zu zerstören. Auch die Befreiung der Sporen von Gift vermittels Auswaschens erwies sich bei dem zähen Haften des Giftes als eine keineswegs leicht durchzuführende Maßnahme. Vaillard selbst gibt dann auch bei einer gemeinsam mit Rouget[89] veröffentlichten Arbeit als das einzig sichere Verfahren eine mehrstündige (3-stündige) Erhitzung der Sporen auf 80° an. So behandelte Sporen sind zwar noch entwickelungsfähig, für sich allein aber harmlos. In der Regel reicht hierzu auch schon eine 1-stündige Erhitzung auf 75° aus.

Mit solchem entgifteten Sporenmateriale läßt sich aber nur Tetanus erzeugen, wenn für die Vermehrung der Bacillen im Gewebe günstige Bedingungen geschaffen werden. Das gelingt nach Vaillard zunächst mit solchen Mitteln, die die Leukocyten von dem Impfstoffe fernhalten, Einbringen der Sporen in Säckchen aus Berzeliuspapier oder Feilotpapier, Beigabe von Chinin. Leichter und sicherer wird der Zweck erreicht durch Läsion des umgebenden Gewebes durch Quetschung der Weichteile oder Frakturierung der Knochen, Beigabe reizender Fremdkörper, chemischer Mittel (Milchsäure, Trimethylamin) oder gewebsschädigender Bakterien.

Hiernach finden auch die verschiedenen Angaben über das Vorkommen der Tetanusbacillen im Blut und Organen im Anschluß an eine lokale Impfung ihre Erklärung. Bei Verimpfung von Reinkultur, die keine Vermehrung gestattet, können die wenigen eingebrachten Sporen leicht dem Nachweise entgehen.

während die Verimpfung von Mischkulturen, tetanussporenhaltiger Erde usw. eine Vermehrung und damit das Auftreten der Bacillen in den Organen und im Blute ermöglicht.

Das meist geübte Verfahren, Infektionen bei unseren Versuchstieren zu erzielen, besteht in der Einführung von mit Sporen imprägnierten Holzsplittern, Kammzähnen, Bimssteinstückchen usw. in eine Hauttasche. Die Holzsplitter (0,5 cm lang, 2 mm breit) werden nach Kitasato mit einer sporenhaltigen Bouillonkultur, die 1 Stunde auf 80° erhitzt ist, imprägniert und getrocknet. Es gelingt damit leicht, Mäuse und Meerschweinchen, ausnahmsweise auch Kaninchen, zu infizieren. Nach Vaillard & Rouget beruht der Erfolg auch dieser Impfung nur auf der Mitwirkung von Begleitbakterien. Dieselbe ist also wirkungslos, wenn sie völlig aseptisch ausgeführt wird. Tatsache ist jedenfalls, daß man bei der Untersuchung der Impfstelle der mit Splitter infizierten Tiere fast stets noch andere Bakterien vorfindet.

Durch Verfütterung von T.bacillen resp. -sporen läßt sich bei unseren Versuchstieren nicht Tetanus erzeugen, ebensowenig durch Inhalation, vorausgesetzt, daß der Magendarmkanal resp. die Atmungsorgane keine Verletzungen aufweisen. Sind aber durch Inhalation von reizenden Stoffen, beispielsweise von schwefliger Säure, heftigere Katarrhe der Bronchien gesetzt, so erliegen Meerschweinchen leicht, wenn sie einem Spray von T.sporen ausgesetzt werden (Thalmann). Kleine Wunden der Nase sind leicht durch Inhalation zu infizieren. Die Mundhöhle verhält sich als Eingangspforte wie die äußere Haut. Intravenöse Applikation selbst großer Mengen entgifteter Sporen führt nur unter Mitwirkung von Gewebsläsionen zum Tetanus.

Das durch Verimpfung lebenden Materials erzeugte Krankheitsbild entspricht völlig dem der Intoxikation durch das tote Gift (s. folgenden Abschnitt).

VI. Das Tetanusgift.

Schon vor der Reinzüchtung des T.bacillus hatte Brieger*) aus Mischkulturen in Fleischbrei eine Reihe basischer Substanzen dargestellt, die zwar, wie das Tetanin und das Tetanotoxin, giftig waren, aber doch nicht die charakteristischen Erscheinungen des T. hervorriefen. Knud Faber gelang dagegen im Jahre 1889 der Nachweis des Giftes in den Filtraten von Mischkulturen. Aber erst mit dem Bekanntwerden der Kitasatoschen Methoden der Reinzüchtung und Kultivierung des T.bacillus in festen und flüssigen Nährböden, wodurch die Möglichkeit geschaffen war, das Gift in beliebiger Menge und wirksamster Form zu gewinnen, waren die Wege für die weitere Erforschung dieser theoretisch so interessanten Substanzen geebnet. Die außerordentliche Giftigkeit, das charakteristische, mit nichts anderem zu verwechselnde Bild der Intoxikation, die hier erweisbare Tatsache, daß eine bakterielle Erkrankung nichts anderes war als eine Vergiftung mit einem bestimmten von dem Bakterium produzierten Toxin, vor allem aber die auf dieser Grundlage gewonnene Perspektive für ein therapeutisches Eingreifen sicherten den hier gefundenen Substanzen das eingehendste Interesse. In

*) Deutsche med. Wochenschr., 1887.

Deutschland haben sich namentlich Kitasato, Brieger, Buchner, vor allem aber Behring & Knorr, in Frankreich Roux & Vaillard, in Italien Tizzoni und seine Mitarbeiterin Fräulein Cattani um die weitere Forschung verdient gemacht.

1. Darstellung, Konzentration, Konservierung, physikalische und chemische Eigenschaften.

Zur Herstellung des T.giftes eignen sich am besten Kulturen, die unter streng anaëroben Bedingungen gehalten sind. Daß die T.bacillen für das Wachstum nicht so unbedingt den Abschluß des Sauerstoffs verlangen, ist früher mitgeteilt. Aber die bei Luftzutritt gewonnenen Gifte sind minderwertig, was sicher zum Teil in der unter dem Einfluß der Bruttemperatur und des Sauerstoffs eintretenden Giftzerstörung seinen Grund hat. Bei Züchtung in Mischkultur mit manchen anderen Bakterien, namentlich dem B. subtilis, B. mesentericus, sollen dagegen nach Debrand[89] ohne Anaërobiose recht wirksame Präparate erzielt werden können.

Als Nährboden wählt man am besten eine frisch hergestellte neutrale oder ganz schwach alkalische Bouillon, die 1 Proz. Pepton (Witte) und 0,5 Proz. Kochsalz enthält. Das Fleischwasser für dieselbe stellt man zweckmäßig in der Weise her, daß man das zerkleinerte Fleisch eine Stunde mit der doppelten Gewichtsmenge Wasser kocht und filtriert. Das Fleisch wird dann noch kräftig ausgepreßt und der Saft dem Filtrate zugesetzt. Zusätze von Glyzerin und namentlich Traubenzucker sind zu vermeiden, da hierdurch, wohl infolge der eintretenden Säureproduktion, das Gift geschädigt wird. Tizzoni will mit gelatinehaltigen Nährböden gute Resultate erzielt haben. Auch durch Zusätze von 1—2 Proz. Kochsalz kann die Giftausbeute verbessert werden; es ist jedoch dann darauf zu achten, daß die Kulturen nur wenige Tage bei 37° gehalten werden, da bei höherem Kochsalzgehalte als 0,5 Proz. schon die Bruttemperatur schädigend auf das Gift wirkt (Knorr[90]). Auf den Uschinskyschen Nährböden wachsen die T.bacillen, bilden aber nur sehr wenig Gift. Einen geringeren Einfluß als die Züchtungsbedingungen scheint die Herkunft des Kulturstammes auf die Giftausbeute zu haben. Sieht man von den Angaben über die sogenannten ungiftigen T.stämme ab, so scheinen, bei sonst richtiger Behandlung, die von den verschiedenen Forschern benutzten Kulturen wenigstens keine auffälligen Unterschiede nach der Richtung aufzuweisen.

Die unter völligem Luftabschluß unter Wasserstoffatmosphäre bei 36° gehaltenen Bouillonkulturen zeigen schon nach 24 Stunden eine deutliche Trübung, die bis zum 8. Tage zunimmt und weiter zur Bildung eines Bodensatzes führt. Wird der Kulturkolben geöffnet, so zeigt sich ein charakteristischer unangenehmer Geruch nach Fettsäuren. Das Maximum der Giftbildung ist etwa nach 10 Tagen erreicht, nach welchem Zeitpunkte ein kontinuierliches Absinken der Wirkung eintritt. Auf der Höhe ihrer Giftwirkung vermögen gut gelungene Kulturen eine Maus von 10 g Gewicht schon mit 0,000005 ccm zu töten.

Die Entfernung der Bacillen resp. ihrer Sporen geschieht durch Zentrifugieren oder Filtration. Das erste Verfahren setzt eine Zentri-

fuge mit sehr hoher Tourenzahl voraus, bringt aber keine Giftverluste, die beim Filtrieren mit dem üblichen Chamberland- und Pukallfilter nicht zu umgehen sind. Kommt es nicht darauf an, ein unbedingt sporenfreies Gift herzustellen, so wartet man nach Zusatz eines Antiseptikums (0,5 Proz. Karbolsäure, Toluol) die spontan eintretende Klärung ab und dekantiert. Das so gewonnene Bouillongift ist wenig haltbar und nimmt bei jeder Art der Aufbewahrung bald an Wirksamkeit ab. Dieser Uebelstand kann durch Ueberführung an die feste Form, die durch verschiedene Verfahren erreichbar ist, vermieden werden. Vaillard & Vincent[91] erzeugten in der Kulturbouillon Niederschläge von Kalk- oder Aluminiumphosphat, die aber das Gift nur zum Teil niederrissen, Brieger & Böer[92] fällten mit Zinkchlorid, das einen in destilliertem Wasser unlöslichen, in kochsalz- oder alkalihaltigem Wasser löslichen Niederschlag ergab. Das beste Fällungsmittel ist jedoch das schon von Brieger & Fraenkel[93] verwandte Ammoniumsulfat in gesättigter Lösung. Der braune, voluminöse Niederschlag wird abfiltriert, gepreßt, auf Tontellern kräftig verarbeitet, und zur völligen Trocknung in den Exsikkator gebracht. Das Präparat enthält noch ziemlich viel (bis zu 5 Proz.) Ammoniumsulfat, das durch nochmaliges Auflösen und Dialysieren gegen fließendes Wasser, wobei auch die Peptone und Amidosäuren verschwinden, beseitigt werden kann. Die gifthaltige Flüssigkeit wird im Vakuum oder bei 22° eingedampft und im Exsikkator getrocknet (Tizzoni[94]). Kommt es nicht auf eine Beseitigung des Ammoniumsulfates, sondern auf eine qualitative Verbesserung des Präparates an, so empfiehlt sich eine wiederholte Fällung, bei der allerdings quantitative Verluste nicht zu umgehen sind. Das Ammoniumsulfat vermag das Gift nahezu quantitativ zu fällen. Schon durch einmalige Fällung und ohne Anwendung des Tizzonischen Verfahrens lassen sich leicht Präparate darstellen, von denen 0,0000001 g die tödliche Dosis für eine Maus darstellt. Außer durch Fällung läßt sich das Gift auch durch Eindampfen im Vakuum bei niedriger Temperatur (20°) in die feste Form ohne allen Giftverlust überführen (Courmont & Doyon[95]). Im trockenen Zustande ist das Gift auch ohne Anwendung weiterer Vorsichtsmaßregeln von außerordentlicher Haltbarkeit.

Für den Gebrauch werden von dem Trockengifte 10-proz. Stammlösungen hergestellt mit einem Zusatze von 10 Proz. Kochsalz oder 50 Proz. Glyzerin. Solche Lösungen bewahren, im Eisschranke gehalten, durch Wochen ihren Giftwert und verhindern auch eine Bakterienentwickelung. Einen Zusatz von den üblichen Antisepticis (Karbolsäure) dürfen wenigstens die mit Kochsalzzusatz hergestellten Stammlösungen nicht erhalten. Auch ohne Kochsalz und Glyzerin konservieren solche konzentrierte Lösungen (10—20 Proz.), wenn sie mit Paraffin liquid. überschichtet und im Dunkeln aufbewahrt werden, durch Wochen ihre Wirksamkeit, wenigstens in bezug auf den indirekten, d. h. den Antitoxin neutralisierenden Wert. Hier empfiehlt sich aber der Zusatz eines Antiseptikums, Sublimat 0,05 Proz. oder auch Malachitgrün. Von der Stammlösung müssen die erforderlichen weiteren Verdünnungen in physiologischer Kochsalzlösung, und zwar immer frisch, hergestellt werden.

Das T.gift stellt sowohl in der Lösung des ursprünglichen Kulturfiltrats wie in wäßriger Lösung eines Trockengiftes eine sehr labile

Substanz dar, die leicht durch eine ganze Reihe physikalischer und chemischer Einwirkungen im Sinne einer Abschwächung Veränderungen erfährt. Der Grad der Abschwächung wird wesentlich bestimmt durch Art und Intensität des schädigenden Agens, aber auch durch die Zusammensetzung des Mediums, in dem sich das T.gift gelöst befindet, namentlich durch den Salzgehalt desselben. So vermögen schon Temperaturen von 40° das Gift merklich zu schädigen, wenn der Salzgehalt des Mediums ein höherer (3 Proz.) ist als ihn die gewöhnliche Bouillon besitzt. Karbolsäure wirkt stärker in salzreicher Lösung als in salzarmer. Das T.gift verhält sich nach der Richtung abweichend von den gleichfalls sehr labilen Verdauungs- und Blutfermenten.

Das Gift im Kulturfiltrate pflegt schon beim Aufbewahren im Eisschranke im Laufe von 3 Wochen unter dem Einflusse des Luftsauerstoffes das 3—4-fache an direktem Giftwerte zu verlieren (Behring[96]). Bei Ueberschichten mit Toluol oder Paraffin liquid. ist die Abnahme weniger deutlich. Eine sehr schnelle Zerstörung tritt unter dem Einflusse der Erhitzung ein.

Nach Kitasato wird das Gift im Kulturfiltrat schon durch 5-minutiges Erhitzen auf 65°, durch 20-minutiges auf 60° total zerstört. Tatsächlich handelt es sich hierbei nur um eine sehr starke Abschwächung, nicht um eine völlige Zerstörung. Durch Eindampfen der erhitzten Filtrate läßt sich nachweisen, daß man erst durch mehrstündiges (3-stündiges) Erwärmen auf 80° das Gift wirklich vernichtet (Vaillard & Rouget). Die Zersetzung des T.giftes setzt nicht erst bei einer bestimmten Temperatur ein, sie wird vielmehr nur durch Erwärmung beschleunigt und führt dann durch eine Reihe minder giftiger Zwischenstufen, die leicht der Beobachtung entgehen können, schließlich zu ganz ungiftigen Produkten. Gerade so verhält es sich auch mit den übrigen schädigenden Agentien, wenn sie in der genügenden Stärke einwirken.

Das diffuse Tageslicht wirkt für sich nur langsam schädigend. Bei direkter Belichtung wurde das Gift in den Kitasatoschen Versuchen nach 15 bis 18 Stunden zerstört, in denen von Fermi & Pernossi schon nach 8—10 Stunden.

Hitze (1-stündige Erwärmung auf 120°) und Belichtung (100 Stunden) werden von dem T.gift gut vertragen, wenn es sich im völlig trockenen Zustande befindet. Dasselbe ist der Fall, wenn sich das trockene Gift in Amylalkohol, Chloroform, Benzol suspendiert befindet.

Elektrische Ströme von 0,5 Ampère Stärke sollen das Gift nach etwa 2-stündiger Einwirkung vernichten.

Bezüglich der für die Giftzerstörung geeigneten chemischen Mittel verweise ich auf die Arbeiten von Kitasato und Fermi & Pernossi. Hier sei nur erwähnt, daß die anorganischen Säuren, namentlich die Salzsäure, stark schädigend wirken. Bei 1-stündiger Einwirkung vernichteten das Gift Salzsäure 0,55 Proz., Schwefelsäure 0,735 Proz., Phosphorsäure 1,63 Proz. Die organischen Säuren bedürfen stärkerer Konzentration — Essigsäure 10 Proz., Buttersäure 6 Proz., Milchsäure 4 Proz. Sehr energisch wirken die Alkalien. Bei einer Einwirkungsdauer von 1 Stunde wirkten Natronlauge bei 0,3 Proz., Kalilauge bei 0,42 Proz., Aetzkalk gar schon bei 0,1 Proz. zerstörend.

Stark schädigend wirken weiter vor allem oxydierende Substanzen, wie Calciumsuperoxyd (Siebert[97]), Wasserstoffsuperoxyd (Löwenstein[98]), hypermangansaures Kali, auch organische Oxydasen aus Leber, Milz, Niere.

Ehrlich[99] fand im Schwefelkohlenstoff ein sehr energisches Abschwächungsmittel.

Am bekanntesten ist die speziell von Behring für Immunisierungszwecke angewandte Giftabschwächung mit Jodtrichlorid (Behring & Knorr). Zusatz von 0,01 Proz. setzte den Wert eines Giftes von 2,5 Millionen + Ms auf 250000 + Ms (siehe folgenden Abschnitt) herab, von 0,025 Proz. auf 20000 + Ms, und von 0,05 Proz. gar auf 3 bis 4000 + Ms. Die Giftabschwächung tritt schon nach Stunden ein; die dann gefundenen Giftwerte bleiben für Monate unverändert. Statt Jodtrichlorid benutzten Roux & Martin[100] Lugolsche Lösung, die aber nicht entfernt in dem Maße wirksam ist.

Der Einfluß photodynamischen Stoffes wurde von Jodlbauer & Tappeiner[101], Huber[102], Flexner & Noguchi[103] studiert. Hierbei zeigten sich namentlich Eosine in 1—5-proz. Zusatz wirksam, wenn die Lösungen dem Lichte ausgesetzt waren.

Erwähnt seien hier auch die Versuche von Wolff-Eisner[104], in denen nach der Methode von Bergell wasserfreie Salzsäure bei der Temperatur der flüssigen Luft auf das Gift einwirkte. Dasselbe soll hierbei eine erhebliche Einbuße in seiner tödlichen, nicht aber in der krampferzeugenden Wirkung erleiden.

Ueber die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Giftes ist nicht viel bekannt. Wir wissen hier nur, daß es überhaupt nicht oder nur sehr schwer dialysiert und durch eine Anzahl Fällungsmittel (Mittelsalze, namentlich Ammoniumsulfat) sowie Alkohol, der es aber auch schädigt, ausgefällt wird. Es ist offenbar kolloidaler Natur, scheint aber nicht zu den Eiweißkörpern zu gehören. Die eigentlichen Eiweißfällungsmittel, wie Essigsäure und Ferrocyankalium, Salpetersäure und Quecksilberchlorid sollen es nach Brieger & Cohn[105] nicht fällen.

Die reinsten von Brieger & Boer dargestellten Gifte gaben keine Eiweißreaktion. Es waren das Zinkdoppelverbindungen, die durch Eintragen von Zinkchlorid in die Kulturfiltrate gewonnen waren. Sie gaben weder die Xanthoprotein-, noch Biuret-, noch die Adamkiewiczsche Reaktion; beim Kochen mit Millonschem Reagens trat keine Rotfärbung ein, die Polarisationsebene wurde nicht abgelenkt. Die Zinkgiftdoppelverbindung, die dagegen Hayaski[106] im pharmakologischen Institute zu Tokio darstellte, verhielt sich wie eine Albumosedoppelverbindung. Hayaski hält es daher für wahrscheinlich, daß auch das T.gift zu den Eiweißen, und zwar zur Albumosengruppe gehört.

2. Giftwirkung beim Tier. Giftwertbestimmung. Einfluß von Dosierung, Tierart und Applikationsweise auf das Symptomenbild. Inkubation.

Ganz anders als bei der T.erkrankung des Menschen und der größeren Haustiere gestaltet sich das Symptomenbild, das wir durch subkutane oder intramuskuläre Impfung bei unseren kleinen Versuchs-

tieren (Maus, Meerschweinchen, Kaninchen), hervorrufen. Nach einer Inkubation von 1—3 Tagen tritt hier die Starre zunächst an den der Impfstelle benachbarten Muskeln auf. Ist die Impfung beispielsweise an einem Hinterbeine ausgeführt, so wird beim Beginn der Starre dieses Bein leicht abduziert und gestreckt. Unter Zunahme von Abduktion und Streckung kann schon in Stunden eine vollständige Starre eintreten. Hierbei sind dann die Zehen gespreizt, die Fußsohle ist nach oben gekehrt, gleichzeitig wird auch (von der Maus) meist der Schwanz starr und nach der kranken Seite hin verzogen. Während sich an der zunächst betroffenen Extremität die Starre so zu ihrer vollen Höhe entwickelt, beginnt an der anderen Extremität derselbe Vorgang — es entwickelt sich die Querstarre. Dann erst schreitet der T. auch auf den Vorderkörper fort, auf die Vorderbeine und die Rückenmuskulatur. Erhöhung der Reflexerregbarkeit, Reflexstöße werden bei schwächeren Impfungen überhaupt nicht, bei stärkeren meist erst Stunden vor dem Tode beobachtet.

Diese lokal beginnende Form des Tetanus wird als T. ascendens im Gegensatz zu dem unabhängig vom Ort der Infektion an bestimmten Muskelgruppen einsetzenden T. descendens der Menschen und der großen Haustiere bezeichnet. Dauer der Inkubation sowie der Erkrankung sind von der Tierart und der Stärke der Impfung abhängig. Bezüglich mancher interessanter Einzelheiten in den Krankheitsbildern der geimpften Tiere sei auf die Brunnerschen Arbeiten, insbesondere auf die experimentellen und klinischen Studien über Tetanus[108] verwiesen.

Für das weitere Experimentieren mit einem Giftpräparate ist die genaue Kenntnis seines Giftwertes unerläßlich. Derselbe wird nach v. Behring[109] an der Maus, und zwar in der Weise ermittelt, daß 0,25 ccm der betreffenden Verdünnungen auf der Bauchseite nach dem Hinterschenkel zu injiziert werden. Die Erkrankung macht sich hier zunächst in einer Kontraktur der Bauchmuskulatur, die eine Beugung des Rumpfes mit der Konkavität nach der geimpften Seite hin zur Folge hat, bemerklich. Kommt es weiter zu einer Kontraktion der Beinmuskulatur, allgemeinem Muskeltetanus, und tritt der Tod nach etwa $4^1/_2$ Tagen ein, so ist mit der injizierten Dosis gerade die einfach tödliche Dosis, oder nach der v. Behringschen Terminologie der Grenzwert Limes † erreicht. Kommt es aber zu keiner eigentlichen Kontraktur und kommt die Erkrankung nur in einer leichten Hautfaltenbildung auf der injizierten Seite zum Ausdruck, so stellen die eingeführten Giftmengen den L^0, den Limeskrankgrenzwert, dar. Diese beiden Grenzwerte müssen bei jedem Gifte ermittelt werden. Sie geben den direkten Giftwert an im Gegensatz zu dem indirekten, der Bezug nimmt auf die antitoxinneutralisierende Fähigkeit des Giftes. Die Differenz zwischen dem L†- und L0-Wert ist der Differenzwert (D-Wert) des Giftes. Bei genuinen, frisch gewonnenen Giften schwankt derselbe für die Maus zwischen 3 und 5, d. h. der dritte bzw. fünfte Teil der tödlichen Dosis wirkt noch eben krankmachend. Denaturierte Gifte ergeben je nach der Methode der Abschwächung erheblich andere Werte, sowohl höhere bis $D = 10$ (Toluolgifte) wie auch niedrigere bis $D = 2$ (durch Belichtung abgeschwächte Gifte). (Vgl. hierüber Abschn. VII, 2.)

Auf die Einheit des Körpergewichts berechnet wirkt das T.gift auf die Individuen derselben Tierart sehr gleichmäßig. Dagegen

besitzen die verschiedenen Tierarten, die gleiche Applikationsweise des Giftes vorausgesetzt, eine sehr verschiedene Empfindlichkeit. Bezeichnen wir mit 1 + Ms.*) die tödliche Dosis für 1 g Maus und entsprechend mit 1 + M. die tödliche für 1 g Meerschweinchen, mit

1 + K. = tödliche Dosis für 1 g Kaninchen
1 + Pf. = „ „ „ 1 „ Pferd
1 + Z. = „ „ „ 1 „ Ziege
1 + Hd. = „ „ „ 1 „ Hund
1 + Ktz. = „ „ „ 1 „ Katze
1 + G. = „ „ „ 1 „ Gans
1 + T. = „ „ „ 1 „ Taube
1 + H. = „ „ „ 1 „ Huhn

so ergibt sich die folgende Gleichung: $1 + \text{Ms.} = 12 + \text{Pf.} = 6 + \text{M.} = \frac{1}{2} + \text{Z.} = \frac{1}{50} + \text{Hd.(?)} = \frac{1}{600} + \text{Ktz.(?)} = \frac{1}{1000} + \text{G.} = \frac{1}{4000} + \text{T.} = \frac{1}{30\,000} + \text{H.}$

Das Pferd ist also auf die Einheit des Körpergewichtes berechnet 12mal so empfindlich wie die Maus, diese aber 30 000mal so empfindlich wie das Huhn usw. Von den Säugern soll der Igel nach Strubell (Münch. med. Woch. 1909) außerordentlich widerstandsfähig gegen das Gift sein. Der Tetanus der Hühner — zuerst von Courmont beobachtet — ist durch die Erhöhung der Reflexerregbarkeit und die fast gleichmäßige Beteiligung der Muskulatur an der Starre ausgezeichnet. Empfindlicher als die übrigen Vogelarten sollen sich nach Fermi & Pernossi[110] die Sperlinge verhalten. Von den Kaltblütern zeigen noch einzelne Arten, wie der Frosch, eine gewisse Giftempfindlichkeit. Bei gewöhnlicher Temperatur ist dieselbe allerdings gering, erreicht aber, wenn das Tier auf 37° gehalten wird, fast die der Säuger**). Beim Tetanus des Frosches springt mehr noch als bei dem des Huhnes die Erhöhung der Reflexerregbarkeit ins Auge. Leicht gelingt die Auslösung von Reflexstößen, daneben finden sich auch Starre und Schwerbeweglichkeit der Extremitäten, als Initialsymptom namentlich eine gerade Streckstarre der vorderen Extremitäten (Brunner). Völlig refraktär verhalten sich Schlangen, Tritonen und Schildkröten. Die untersuchten Reptilien (Alligatoren) erkrankten in den Metschnikoffschen[112] Versuchen zwar nicht nach Gifteinführung, zeigten aber insofern eine Reaktion auf dieselbe, als sie das Gift langsam banden und Antitoxin bildeten. Schildkröten waren auch hierzu nicht imstande.

Außer der Art scheint auch das Alter einen gewissen Einfluß auf die Giftempfindlichkeit auszuüben, wenigstens gibt v. Behring[113] an, daß junge Kaninchen pro Gramm Körpergewicht schon durch $^1/_4$ der für alte Tiere notwendigen Giftmengen getötet werden könnten.

Aber nicht nur gegenüber der tödlichen Dosis verhalten sich die verschiedenen Tierarten sehr verschieden, sondern auch gegenüber der eben krankmachenden. Der Differenzwert — D-Wert — desselben Giftes schwankt bei den verschiedenen Tierarten in

*) Die tödliche Dosis für ein Tier bezeichnet v. Behring mit deutschen Anfangsbuchstaben unter Beifügung des Körpergewichtes des Tieres in Grammen: also $\text{Ms}^{15} = 15 + \text{Ms.}$

**) Nach Vincent[111] steigert eine künstliche Erhöhung der Temperatur auch bei Meerschweinchen die Empfindlichkeit für das Gift.

sehr großen Grenzen. Von der Maus beispielsweise wird $\frac{1}{5}$ + Ms. pro 1 g injiziert häufig noch ohne weiteres vertragen; die sicher krankmachende Dosis liegt erst bei $\frac{1}{3}$ + Ms., bei dem Meerschweinchen dagegen bei $\frac{1}{6}$ + M., bei dem Huhne bei $\frac{1}{20}$ + H. und bei dem Kaninchen gar bei $\frac{1}{100}$ + K. Während also der Maus der dritte Teil der tödlichen Dosis eingeführt werden muß, um leichte Krankheitserscheinungen hervorzurufen, gelingt das beim Kaninchen schon mit dem hundertsten Teil derselben. Den Abstand zwischen der tödlichen Dosis und der eben krankmachenden Dosis nannte Knorr die Empfindlichkeitsbreite einer Tierart.

Die bisherigen Angaben bezogen sich auf die subkutane und intramuskulare Applikation des Giftes. Auch hierbei können sich, wenigstens bei größeren Tieren, je nach der Wahl der Körperstellen (Vorder- und Hinterbeine, Rücken und Bauch) und der Beschaffenheit des gerade dort vorhandenen Gewebes quantitative Unterschiede in der Wirkung einer bestimmten Dosis ergeben (Meyer & Löwi[114]).

Eine ganz erhebliche Verstärkung, bis auf das 50-fache gegenüber der bei der subkutanen Injektion wirksamen Dosis, erfährt die Wirkung des Giftes bei direkter Einführung in die Bahn eines peripherischen Nerven (intraneural)[114]. In das Gehirn wurde das Gift von Roux & Borrel[115] injiziert. Hier zeigte sich auch Verstärkung der Giftwirkung, Abkürzung der Inkubation, zugleich aber auch eine wesentliche Veränderung des Krankheitsbildes. Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten zeigten eine Krankheitsform, bei der alle Kontrakturen fehlten und nur Gehirnsymptome (außergewöhnliche Unruhe, epileptiforme Krämpfe und Polyurie) in Erscheinung traten (cerebraler Tetanus). Erinnert sei hier auch an die Versuche von Vaillard, Brunner, Ransom mit Einführung des Giftes in den subarachnoidalen Raum. Ein ganz eigentümliches Krankheitsbild erzielten Meyer & Ransom[116] bei Katzen durch Applikation von Bruchteilen der bei subkutaner Injektion tödlichen Dosis in die hinteren Wurzeln der Lendennerven. Nach einer Inkubation von etwa 18 Stunden wurden die Tiere von äußerst heftigen Schmerzen ergriffen, die nur einige Sekunden dauerten, sich wiederholten und durch spontane Reize auslösbar waren. Muskelkontrakturen fehlten vollständig. Die Tiere starben an Erschöpfung (T. dolorosus).

Bei den bisher angegebenen Applikationsverfahren war das Gift entweder unmittelbar mit der Nervensubstanz in Berührung gebracht oder, wie bei der subkutanen oder intramuskulären Injektion, in ein Gewebe eingeführt, das reichlich motorische Nerven enthielt. Injiziert man aber das Gift an solche Stellen, wo keine Muskeln gelegen sind, wie am Sprunggelenke, so tritt zwar Tetanus ein, nicht aber in der aszendierenden Form, wie wir ihn sonst bei unseren kleineren Versuchstieren kennen, sondern in der deszendierenden (Zupnik[117, 118]). Bei einem am Sprunggelenke infizierten Meerschweinchen läßt sich nach Zupnik kurz vor dem Ausbruche der eigentlichen tetanischen Erscheinungen eine erhöhte Erregbarkeit wahrnehmen, die durch eine bei Betastung eintretende kurz anhaltende

Spannung der Muskulatur bemerklich wird. Bald darauf treten die ersten T.symptome im Bereiche der vorderen Extremitäten ein; dieselben werden mäßig gestreckt, so daß der Vorderkörper in eine höhere Lage kommt. Zugleich stellt sich auch Trismus ein, der an Intensität im Laufe der nächsten Stunden oder Tage zunimmt. Der Kopf, dessen Beweglichkeit beschränkt ist, wird in den Nacken zurückgezogen. Erst zu allerletzt stellen sich auch Kontrakturen der hinteren Extremitäten ein. Zugleich soll bei dieser Art der Applikation die Inkubation verlängert und das zur Tötung erforderliche Giftquantum um das Mehrfache größer sein als bei der subkutanen Injektion.

Direkt in die Bauch- und Brustorgane wurde das Gift von Binot[119] eingeführt. Es ergab sich dabei, daß nach Injektion tödlicher Dosen in den Uterus, die Hoden, Lunge, Nieren ein charakteristischer splanchnischer Tetanus eintritt, der durch längere Inkubation und schnelleren Verlauf sowie durch das Fehlen von Muskelkontrakturen leicht von dem gewöhnlichen Typus zu unterscheiden ist. Bei Injektion in das Zwerchfell war schon $^1/_{10}$ der sonst erforderlichen Dosis von tödlicher Wirkung.

Bei intraperitonealer Einverleibung entspricht die tödliche Dosis der bei der subkutanen Injektion erforderlichen Menge. Das Krankheitsbild ist wenig charakteristisch, so daß schon Verwechselungen mit den Wirkungen von ganz anderen Substanzen vorgekommen sind. Zur Erkennung und Wertbestimmung des T.giftes sollte deshalb diese Applikationsform nicht gewählt werden.

Nächst der subkutanen Injektion ist wohl die intravenöse noch am häufigsten an unsern kleinen Versuchstieren ausgeführt. Die tödliche Dosis liegt hier etwas höher als bei der subkutanen Injektion, die Inkubation ist verlängert. Nach Ablauf der Inkubation treten die Krankheitserscheinungen ziemlich unvermittelt auf, der Krankheitsverlauf ist ein viel stürmischerer als bei der subkutanen Injektion. Im Krankheitsbilde fehlen die lokalen Kontrakturen, dagegen befindet sich die ganze Muskulatur in einem Zustande mehr oder minder ausgesprochener Starre. Zugleich zeigt sich die Reflexerregbarkeit deutlich erhöht, Reflexstöße sind durch äußeren Reiz auszulösen. Wird die tödliche Dosis bei der Injektion nicht erreicht, so beobachtet man namentlich bei Kaninchen ein Krankheitsbild, das Dönitz als T. sine tetano beschrieben hat. Hierbei fehlen, außer einer häufig wahrnehmbaren geringen Rigidität der Muskulatur und leichter Nackenstarre, alle charakteristischen Krankheitserscheinungen. Das Ganze präsentiert sich vielmehr als eine mit starker Abmagerung einhergehende Kachexie, wie wir sie auch bei Einverleibung anderer bakterieller Gifte gelegentlich beobachten. Uebrigens sind schon früher von Vaillard, neuerdings von Thalmann auch chronische T.erkrankungen bei Meerschweinchen nach Impfung mit lebendem Virus beobachtet, die dem T. sine tetano der Kaninchen durchaus entsprechen.

Als völlig unschädlich hat sich die Einführung des Giftes per os herausgestellt. Der Grund dafür ist hauptsächlich in der Unresorbierbarkeit des Giftes durch den Magendarmkanal gegeben (Ransom[120]), nicht in einer Zerstörung des Giftes durch die Darmwandung (Epithel) oder die Verdauungssäfte. Nur so sind die Versuche von Ransom zu erklären, in denen trotz Einführung gewaltiger Giftmenge (100000

tödliche Dosen) niemals Tetanus entstand, das Gift vielmehr nur wenig verringert in den Abgängen nachgewiesen werden konnte. Gleichwohl ist es durchaus nicht unwahrscheinlich, daß kleinere Giftmengen, mit denen andere Forscher arbeiteten, auf ihrem Wege durch den Verdauungskanal leiden (Vincenzi[121, 122], Sieber & Schoumow-Siemanowski[123]). Auch die neueren Versuche von Carrière[124] im Liller Institut scheinen das zu beweisen. Carrière unterband nach Einführung des Giftes in den Magen das Rectum und tötete die Versuchstiere (Kaninchen) nach 24 Stunden. Es war dann in dem ausgewaschenen und filtrierten Darminhalt keine Spur des Giftes mehr nachzuweisen. Die Verdauungssäfte, der saure Magensaft (Rabinowitsch[125]), Galle (Vincent[126]) und Pankreassaft, die in vitro direkt zerstörend auf das Gift einwirken, werden auch im Magendarmkanale wenigstens gewisse Mengen eingeführten Giftes zu beseitigen vermögen.

Inkubation. Der Einführung einer jeden wirksamen Giftdosis folgt zunächst eine Latenzperiode des Giftes — die Inkubation. Die Dauer derselben ist abhängig von der Höhe der Giftdosis, der Beschaffenheit des Giftes (genuines oder durch Abschwächung modifiziertes), der Applikationsstelle und der Tierart. Die Abhängigkeit der Inkubationsdauer von der Höhe der Dosis mag folgende Zusammenstellung illustrieren:

Maus	1	erhielt	13 + Ms.	Inkubation	36	Stunden	
„	2	„	100 + Ms.	„	24	„	.
„	3	„	333 + Ms.	„	20	„	
„	4	„	1300 + Ms.	„	14	„	
„	5	„	3600 + Ms.	„	12	„	

In Versuchen von Courmont & Doyon konnte die Einführung der 30000-fachen tödlichen Dosis die Inkubation um 2 Stunden, der 90000-fachen um 3 Stunden vermindern, so daß diese 12 bis 13 Stunden betrug. Manche abgeschwächten Gifte (Jodtrichloridgifte) zeigen nach Behring, sowohl was die krankmachende wie die tödliche Wirkung betrifft, häufig eine bemerkenswerte Verlängerung der Inkubation gegenüber den genuinen. Was den Einfluß der Tierart betrifft, so ergibt sich im allgemeinen, daß die Inkubation um so kürzer ausfällt, je empfindlicher die Tierart ist. Doch gilt dies nur für in ihrer Größe annähernd vergleichbare Tierarten. Die Größe des Tieres spielt hier eine wichtige Rolle, in dem Sinne, daß mit ihr die Inkubationsdauer zunimmt. Beim Pferde beträgt sie 9—12 Tage, beim Menschen zwischen 5 und 14 Tagen. Es hängt das nach unseren heutigen theoretischen Anschauungen mit der Wanderung des Giftes in den peripherischen Nervenbahnen zusammen, die naturgemäß bei längeren Bahnen auch eine größere Zeit beanspruchen muß. Daraus ergibt sich auch die Bedeutung der Applikationsstelle. Wenn das Gift statt in das subkutane Gewebe oder in den Muskel direkt in den Nerven, in die Vorderhörner des Rückenmarks (Meyer & Ransom) oder in das Gehirn injiziert wird, so verringert sich entsprechend die Inkubation, während sie sich erhöht bei Einführung des Giftes an solchen Stellen, die keine motorischen Nerven enthalten (Sprunggelenk). Ganz zu umgehen ist die Inkubation bei keiner Höhe der Giftdosis, keiner Tierart, und keinem Applikationsmodus. Für die Ansicht von Courmont, daß sie durch gewisse Um-

wandlungen bedingt sei, die das Gift bis zum Aktivwerden durchzumachen hätte, haben sich keine weiteren Stützen ergeben.

3. Theorie der Giftwirkung.

Giftleitung. Aus den Versuchen von Brunner[127], Courmont & Doyon[128], Tizzoni & Cattani[129] hatte sich ergeben, daß der Tetanus eines Gliedes nach Durchschneidung seiner Nerven (oder nach Anwendung von Curare, Chloroform) aufhörte. Auf diese Experimente baute sich die Vorstellung auf, daß das Rückenmark durch die Giftwirkung in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit geriete, die es sensiblen Reizen leicht zugänglich mache. Der Tetanus eines Gliedes war also durch eine gesteigerte reflektorische Tätigkeit des unter der Giftwirkung stehenden Rückenmarkes gegenüber sensiblen Reizen bedingt. Nach Goldscheider[130] entstand der Tetanus durch Reizung der peripherischen Neurone. Die aszendierende Form erklärt er so, daß der Einfluß des Giftes auf diejenigen Ganglienzellen am stärksten sein müßte, die peripherisch der direkten Einwirkung des Giftes ausgesetzt seien. Diesen Anschauungen gegenüber verfochten Gumprecht[131] und Stintzing[132] die Ansicht, daß das Gift sowohl auf dem Blutwege zum Rückenmarke gelange, als auch auf dem direkten Wege der Nervenbahnen, und zwar innerhalb der peri- und endoneuralen Lymphräume, die mit dem Subduralraum in offener Verbindung stehen. Der lokale Tetanus erklärte sich dann einfach durch die stärkere Konzentration des Giftes an der Einmündungsstelle des betreffenden Nerven. Die Bedeutung der sensiblen Nerven leugnete Gumprecht, da er auch nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln in der anästhetischen Extremität beim Hunde Tetanus erzeugen konnte. Aber auch diese Vorstellungen erwiesen sich als nicht haltbar, nachdem Marie & Morax[133] das Gift in den herausprägnierten Nerven selbst nachgewiesen und damit eine besondere Aufnahmefähigkeit des Giftes durch die Nervensubstanz sehr wahrscheinlich gemacht hatten. Auf diesen Untersuchungen fußend, zeigten dann Meyer & Ransom[116] die ausschließliche Fortleitung des Giftes in den motorischen Nervenfasern und gaben zugleich eine neue umfassende Erklärung der Krankheitssymptome. Die Einzelheiten der interessanten Versuche müssen im Original nachgelesen werden. Hier sei nur angeführt, daß Meyer & Ransom einer Anzahl Meerschweinchen T.gift unter die Haut eines Hinterschenkels injizierten, die Tiere in bestimmten Zeiträumen töteten und darauf Blut, Stücke der N. ischiadici, brachiales sowie vom Gehirn und Rückenmark auf weiße Mäuse verimpften. Nur mit dem Blute und dem N. ischiadicus der geimpften Seite erhielten sie Tetanus. Durch Injektion einer im Verhältnis zur Giftdosis unverhältnismäßig kleinen Antitoxindosis in einen Nerven konnte das zugehörige Glied vor Tetanus bewahrt werden, auch dann, wenn das Gift nicht subkutan, sondern intravenös eingeführt war. Bei Einführung des Giftes in die hinteren Wurzeln traten keine Kontrakturen ein, sondern ein Krankheitsbild, das sich durch heftige Schmerzanfälle in dem der vergifteten Rückenmarkspartie zugehörigen Körperteile äußerte (T. dolorosus). Auf Grund aller ihrer Versuche kamen Meyer & Ransom zu dem Schlusse, daß das Gift, von den motorischen Endapparaten aufgenommen, in zentripetaler Richtung in den Achsenzylindern der motorischen Nerven vordringt und zunächst zu den

Rückenmarksganglien der Impfseite, dann der anderen Seite gelangt und sie in einen Zustand von Uebererregbarkeit versetzt. Die sichtbare Folge hiervon ist der hochgesteigerte Muskeltonus, die Starre. Dauert die Giftzufuhr fort, so ergreift das Toxin die nächst benachbarten sensibelen Apparate; es kommt zur Steigerung der Reflexe, aber nur auf Reizung des erkrankten Gliedes. Im weiteren Verlaufe kann dann das Gift aufsteigend immer weitere motorische und im Zusammenhang damit sensible Apparate ergreifen, was zur Starre aller quergestreiften Muskeln und allgemeinem Reflextetanus führt. Gelangt das Gift in das Blut, so ist sein Weg zum Zentralnervensystem gleichfalls durch die motorischen Nervenbahnen vorgezeichnet. Ein anderer direkter Zugang, etwa durch die versorgenden Blutgefäße, scheint nicht zu existieren. Selbst nach Einführung des Giftes in den subarachnoidalen Raum tritt durch Uebergang des Giftes in das Blut eine allgemeine Vergiftung, kein cerebraler Tetanus, ein, insofern wenigstens gegen eine mechanische Verletzung des Gehirns bei der Operation genügend Vorsorge getroffen ist.

Der Grund, weshalb die sensiblen Nerven für die Giftleitung nicht in Betracht kommen, ist nach Meyer & Ransom in dem Vorhandensein des Spinalganglions gegeben, das dem Fortschreiten des Giftes eine Schranke entgegensetzt.

Wesentlich andere Anschauungen vertritt Zupnik[117, 118]. Hiernach wird das Gift zum Rückenmarke auf dem Wege der Blutbahn geführt; das Rückenmark gerät dadurch in einen Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit. Die Muskelstarre wird aber durch direkte Vergiftung des Muskels herbeigeführt. Zupnik begründet seine Theorie vor allem mit den schon an anderer Stelle erwähnten Versuchen, nach denen der lokale Tetanus auch bei den kleineren Versuchstieren stets ausbleibt, wenn das Gift in muskelfreies Gewebe (Sprunggelenk) eingeführt wird.

Noch einer dritten Theorie sei kurz gedacht, die in neuerer Zeit von Pochhammer[134, 135] vorgebracht ist. Hiernach beruht der lokale Tetanus weder auf einer Vergiftung des Zentralnervensystems (Meyer, Ransom) noch der Muskulatur (Zupnik); das Gift wird allerdings von peripherischen Nerven aufgenommen, aber nicht vom Achsenzylinder, sondern von der Markscheide, die, in ihrer chemisch-physikalischen Beschaffenheit verändert, ihr normales Leitungsvermögen einbüßt. Damit hört die Isolierung zwischen motorischen und sensiblen Bahnen auf; es tritt Kurzschluß ein. Peripherische sensible Reize werden nunmehr unmittelbar in motorische umgesetzt. Bei den kurzen Nervenbahnen kleiner Tiere muß so sofort lokaler Tetanus entstehen; bei dem Menschen und den größeren Tieren, wo motorische und sensible Bahnen längere Strecken für sich verlaufen, macht sich das in den Kreislauf aufgenommene Gift zunächst an den sensiblen Nervenzweigen bemerklich, die sich bald mit den kürzeren motorischen Nervenbahnen für die Kau-, Nacken- und Rückenmuskeln zu einem Stamme vereinigen. So erklärt sich nach Pochhammer das Auftreten des Tetanus an gewissen Muskelgruppen bei der deszendierenden Form.

Sehen wir von der Pochhammerschen Hypothese ab, so wird von allen Autoren der Hauptangriffspunkt des Giftes im Zentralnervensystem gesehen, dessen Substanz zur Bindung des Giftes be-

fähigt sein muß. Als Beweis hierfür sind Versuche von Wassermann[136] und Wassermann & Takaki[137] angesprochen. Aus diesen ging hervor, daß 0,1 g Meerschweinchengehirn in 1,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben 10 tödliche Dosen T.gift zu neutralisieren vermag, wenn die Substanzen in Mischung injiziert werden. Die weiteren Nachprüfungen haben die Richtigkeit der Wassermannschen Angaben bestätigt und zugleich gezeigt, daß das Gehirn auch anderer Tierarten (Kaninchen, Hühner) sowie auch das Rückenmark in ähnlicher, wenn auch nicht so deutlicher Weise wie das Meerschweinchengehirn wirken (Knorr[138], Asakawa[139]). Worauf diese Wirkung der Zentralnervensubstanz beruht, ist noch Gegenstand der Kontroverse. Wassermann wollte sie im Sinne und als Bestätigung der Ehrlichschen Antitoxintheorie gedeutet wissen, wonach die giftneutralisierende Substanz nichts anderes als ein noch an der Zelle fixiertes Antitoxin darstellte. Metschnikoff[140] machte demgegenüber geltend, daß bei getrennter Einspritzung von Gehirn und Gift sich keinerlei Einwirkung auf das Gift zeige und erklärte es für wahrscheinlich, daß das Gift durch die chemotaktisch angelockten Leukocyten zerstört werde. Auch diese Annahme ist nicht richtig, da dem gekochten Gehirn keine giftbindende Fähigkeit mehr zukommt (Milchner[141]) und Leukocyten nicht auf das T.gift einwirken (Petterson[142]). Nach Besredka[143] summiert sich der giftneutralisierende Effekt einer Gehirnemulsion nicht zu dem zugefügten Antitoxin, nach Behring[144, 145] soll der Zusatz der Emulsion zu Gift sogar die Antitoxinwirkung störend beeinflussen. Auch noch andere Einwände, auf die in Abschnitt VII, 2 eingegangen werden soll, lassen sich gegen die von Wassermann gegebene Deutung seiner Versuche geltend machen. Was den Anteil der verschiedenen Gehirnbestandteile an dem Neutralisierungsakt betrifft, so fand schon Wassermann, daß es sich um unlösliche Stoffe handeln müsse, da Filtrate der Emulsionen wirkungslos waren. Die in Betracht kommenden Stoffe sind weiter vorwiegend in der grauen Substanz vorhanden, die weiße ist nur in geringem Grade an der Entgiftung beteiligt (Dönitz). Daß durch Kochen die giftneutralisierende Fähigkeit verloren geht, war schon erwähnt, kaum weniger eingreifend wirkt nach Marie & Tieffeneau[146] schon scharfes Trocknen. Für die Bindung scheinen hauptsächlich albuminoidartige Substanzen in Betracht zu kommen; Marie & Tieffeneau schließen dies aus der Labilität der Wirkung, die nicht nur durch Austrocknung und durch Kochen, sondern auch schon durch Erwärmen auf 65° in Verlust geht, und weil es ihnen gelang, durch Beifügung eines proteolytischen Fermentes (Papain) zu einem Gehirngiftgemische die Hälfte des gebundenen Toxins wieder zu befreien. Wurde die Hirnmasse vor dem Giftzusatze mit Papain behandelt, so verlor sie ihre Bindungsfähigkeit für das Gift. Diese Versuche sowie der Nachweis, daß schon das bloße Trocknen einer Gifthirnmischung das Gift wieder in Freiheit setzen, zeigen, daß das Gift gar nicht durch die Zentralnervensubstanz zerstört wird, sondern nur eine lockere, ziemlich leicht reversibele Verbindung eingeht. Nach den Untersuchungen anderer Autoren (Takaki[147], Löwe[148]) kommen für die Giftbindung auch Lipoide, Cerebroside in Betracht, auf denen in der Hauptsache die allerdings nur geringe giftbindende Kraft der weißen Gehirnsubstanz beruhen soll. Fettartigen Stoffen, namentlich den kohlen-

stoffreichen Repräsentanten aus der Fettsäurereihe, wie Stearinsäure, Oelsäure, Rizinolsäure, soll ein starkes Bindungsvermögen für T.gift zukommen (Löwe). Nach Léon[149] ist die Affinität der Lipoide Cholestearin, Lecithin, Protagon zum T.gifte gering, die Stoffe besitzen aber die Fähigkeit, sich partiell mit dem Gifte zu verbinden und dessen Wirkung zu verlangsamen.

Was die mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen betrifft, so wollten schon Beck[150] und Nissl[151] solche im Rückenmarke tetanischer Meerschweinchen und Kaninchen gefunden haben. Ebenso fand Marinesco[152] bei der Untersuchung des Rückenmarkes von Meerschweinchen, die mit T.toxin vergiftet waren, vermittels der Nisslschen Methode Veränderungen sowohl an den Zellen der Vorder- wie der Hinterhörner. Auch Goldscheider & Flatau[153], sowie Westphal[154] und Péchoutre[155] berichten über eigentümliche Befunde in den Zellen der Vorderhörner sowohl bei experimentellem Tetanus wie beim Tetanus des Menschen. Nach den erstgenannten Forschern handelt es sich dabei in der Hauptsache um Vergrößerung der Nisslschen Zellkörperchen und der Kernkörperchen. Nach Courmont, Doyon & Paviot[156] sind jedoch die bisher beschriebenen Zellveränderungen nicht charakteristisch für Tetanus. Auch nach Marcus[157] sind makroskopisch nachweisbare Zellveränderungen bei Tetanus kein konstanter Befund.

Das Tetanolysin.

Außer der krampferzeugenden Substanz, dem T.spasmin, von dem im vorhergehenden ausschließlich die Rede war, ist in den T.kulturen noch ein Gift enthalten, das auf die roten Blutkörperchen auflösend wirkt, das Tetanolysin. Daß beide Gifte verschiedene Substanzen sind und es sich nicht um verschiedene Wirkungen derselben Substanz handelt, schloß Ehrlich[158], der das Tetanolysin zuerst feststellte und beschrieb, aus folgenden Tatsachen. Zunächst ist das Verhältnis beider Giftwirkungen in verschiedenen Kulturfällungen ein verschiedenes. Weiter schwächt sich die hämolytische Wirkung eines Giftes viel schneller ab als die tetanisierende, und zwar sowohl spontan als bei Erhitzung. Auch die Bindungsverhältnisse beider Gifte sind verschieden, indem das eine mit roten Blutzellen in Berührung gebracht sich mit diesen verbindet, während das andere in Lösung bleibt. Schließlich entspricht jedem der beiden Gifte ein besonderes Antitoxin.

Das Tetanolysin löst die roten Blutkörperchen des Kaninchens, der Ziege, des Hammels, des Pferdes und vieler anderer Tiere. Madsen[159–161] konnte durch partielle Sättigung mit Antitoxin nachweisen, daß auch das Tetanolysin in analoger Weise, wie das Ehrlich vom Diphtheriegifte gezeigt hatte, in eine Reihe verschieden wirksamer Komponenten zerfällt, die als Prototoxin, Deuterotoxin, Tritotoxin und Toxone bezeichnet werden.

Daß dem Tetanolysin neben dem Spasmin bei der T.erkrankung eine besondere Rolle zufällt, ist nicht anzunehmen. Man hat versucht, die T.kachexie, den Tetanus sine tetano, mit diesem Gifte in Verbindung zu bringen. Aber auch diese Vermutung ist nach den Versuchen von Miyamoto[162], der dieselben Zustände auch mit tetanolysinfreien Giften erzeugen konnte, nicht mehr berechtigt.

VII. Immunität.

1. Natürliche Immunität.

Zu der weiten Verbreitung der T.bacillen in unserer Umgebung steht die verhältnismäßige Seltenheit der Krankheit in einem zunächst auffälligen Gegensatz. Derselbe erklärt sich, wie schon an anderer Stelle ausgeführt wurde, aus biologischen Eigenschaften des Bacillus, vor allem seiner geringen parasitären Fähigkeit. Der T.-bacillus wird erst zum Parasiten, wenn ihm die Gunst der Umstände entgegenkommt. Als Momente, die seine Entwickelung begünstigen, kommen die Symbiose mit anderen Bakterien, Gewebsläsionen, schwächende Einflüsse allgemeiner Art, erschöpfende Blutverluste, Erkältungen usw. usw. in Betracht. Bei dieser geringen parasitären Fähigkeit würden die T.bacillen niemals in den Ruf gefürchteter Eindringlinge gekommen sein, wenn ihnen nicht die außerordentliche Giftigkeit ihrer Produkte gestattete, auch bei bescheidener Vermehrung schon krankmachende Wirkungen zu entfalten. Das lösliche Gift beherrscht beim Tetanus völlig die Situation, die Infektion mit dem lebenden Erreger ist nur insoweit von Bedeutung, als sie unter natürlichen Verhältnissen die Voraussetzung für jene ist.

Auch die verschiedenen Tierarten, wenigstens die Säugetiere, zeigen dem lebenden Erreger gegenüber kein anderes Verhalten als der Mensch. Es ist nicht bekannt, daß der Bacillus bei dem Pferde, das noch am häufigsten von allen Lebewesen von der Krankheit betroffen wird, besonders gute Existenzbedingungen fände, bessere als etwa bei Hund oder Kaninchen, die spontan fast nie von Infektionen betroffen werden. Wenn gleichwohl so erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankung bei den verschiedenen Tierarten bestehen, so kann der Grund nur in einer sehr verschiedenen Empfindlichkeit für das Gift (siehe Abschnitt VI, 2) beruhen. In der Tat sehen wir spontan nur die Arten an Tetanus erkranken, die mit einer hohen Empfindlichkeit für das Gift ausgestattet sind.

In der Empfindlichkeit gegenüber dem T.gifte wird das Pferd wohl nur von dem Menschen noch erreicht, vielleicht sogar übertroffen. Alle anderen bisher untersuchten Säuger, insbesondere auch unsere Haustiere, verhalten sich wesentlich widerstandsfähiger.

Die Ursache für die geringe oder fehlende Empfindlichkeit mancher Tierarten gegenüber dem T.gift harrt noch ihrer völligen Aufklärung. Jedenfalls beruht sie nicht etwa, wie bei den künstlich immunisierten Tieren, auf einer giftzerstörenden oder giftbindenden Eigenschaft des Blutes (Vaillard). Wir sehen im Gegenteil, daß sich das Gift in dem Kreislaufe immuner Tiere (Hühner, Schildkröten) ziemlich lange, jedenfalls über mehrere Tage, unverändert konservieren kann. Da dasselbe ausschließlich durch Alteration der Ganglien des Zentralnervensystems wirkt, so ist anzunehmen, daß diese bei den immunen Tieren wenigstens intra vitam überhaupt kein Gift binden können oder aber, wie manche wollen, gegen die „toxophore" Gruppe des Giftes widerstandsfähig sind. Abgesehen von der geringeren Empfindlichkeit der Ganglien spielen aber bei der natürlichen Immunität noch andere Momente mit, deren wichtigstes in der peripherischen Giftbindung gesehen werden muß. Das Gift kann offenbar in nicht unerheblichen Mengen auch durch die nicht nervösen Organe

gebunden und somit abgefangen werden, bevor es zum Zentralnervensystem gelangt. In der Kaninchenlunge speziell will v. Behring einen solchen giftbindenden Stoff gefunden haben, den er als Tetanotoxinase bezeichnet. Aber auch sonst liegen genügend Anzeichen vor, die die peripherische Giftbindung als ein wirksames Schutzmittel des Zentralnervensystems erscheinen lassen.

2. Künstliche Immunisierung.

Die ersten Angaben über die gelungene Immunisierung von Tieren gegen das T.gift sind in einer Arbeit von v. Behring & Kitasato[162] aus dem Ende des Jahres 1890 enthalten. Wir erfahren hier, daß sich Kaninchen in solcher Weise mit T.gift vorbehandeln lassen, daß sie nicht nur gegen die Infektion mit dem lebenden Krankheitserreger, sondern auch gegen die 20-fache tödliche Dosis seiner Giftstoffe geschützt sind, ferner daß diese erhöhte Widerstandsfähigkeit auf einer giftzerstörenden Eigenschaft des zellfreien Blutserums beruht. Durch Uebertragung desselben auf andere Tiere gelang es, auch diese gegen das Gift unempfindlich zu machen. Ebenso wurde das Gift wirkungslos, wenn es in vitro mit dem Serum gemischt wurde. Kurz, alle die wichtigen Tatsachen, die den Ausgangspunkt der Serumtherapie darstellen, finden wir in jener historisch bedeutsamen Arbeit schon in präziser Form aufgeführt. Seitdem hat die Immunität gegen das T.gift, wenn sie auch späterhin in praktischer Beziehung namentlich durch die Diphtherieimmunität in den Hintergrund gedrängt wurde, nicht aufgehört, die Wissenschaft zu beschäftigen und sich in mehr als einer Richtung als eine unerschöpfliche Fundgrube wichtiger Beobachtungen erwiesen.

Die guten Immunisierungsresultate, die v. Behring von vornherein bei Kaninchen und bald darauf auch bei Pferden erzielte, beruhten vorwiegend darauf, daß es sich mit Hilfe des Jodtrichlorids sehr geeignete abgeschwächte Gifte zu verschaffen wußte. Er begann ([164], [165]) die Behandlung (bei Pferden) mit Injektion von mehreren Kubikzentimetern Bouillonkultur, die einen JCl_3-Zusatz von 0,25 Proz. erhalten hatten. Bei den folgenden Injektionen wurde dann mit dem JCl_3-Zusatz heruntergegangen, auf 0,2 Proz., 0,15 Proz. usw., bis nach Verlauf von 6—8 Wochen auch das unveränderte Gift, ohne Krankheitserscheinungen zu verursachen, eingeführt werden konnte.

Nachdem die Möglichkeit der Immunisierung gegen Tetanus einmal erwiesen war, mehrten sich bald die Mitteilungen aus den Laboratorien über positive Resultate. Tizzoni & Cattani schlugen bei ihren ersten Versuchen den umgekehrten Weg wie v. Behring ein, indem sie das Gift unverändert ließen, für die Behandlung aber widerstandsfähigere Tiere (Tauben) wählten. Die französischen Methoden näherten sich wieder mehr dem Behringschen Verfahren. Vaillard[166] immunisierte Kaninchen durch intravenöse Injektion erhitzter (auf 55—60°) Gifte, ferner auch so, daß er kleinste Mengen lebender Kultur mit Milchsäure unter die Subcutis brachte. Später wurde im Pasteurschen Institute von Roux & Martin vorwiegend das mit Lugolscher Lösung (1:500) abgeschwächte Gift benutzt. Babes und Pawlowsky empfahlen zuerst Gift-Antitoxingemische, die zunächst einen kleinen, bei den folgenden Injektionen immer größer zu bemessenden Giftüberschuß enthalten sollten. Auch

v. Behring verwendet dies Verfahren jetzt vielfach zur Immunisierung von größeren Tieren, und zwar beginnt er mit konzentrierten Gemischen, deren Giftüberschuß kleinere Laboratoriumstiere noch eben krank macht.

Haben sich somit auch verschiedene Wege für die Abschwächung der Impfstoffe als gangbar erwiesen, so hat doch andererseits die Erfahrung gezeigt, daß nicht alle sogenannten abgeschwächten Gifte für die Immunisierung gleich geeignet sind. Es scheint hierbei vielmehr auf das Vorhandensein ganz bestimmter Eigenschaften anzukommen, deren genauere Feststellung in dem v. Behringschen Institute Gegenstand langer und mühevoller Studien gewesen ist. Knorr[167] hat darauf aufmerksam gemacht, daß die leicht zu immunisierenden, weniger empfindlichen Tiere eine große Empfindlichkeitsbreite gegenüber dem Gifte besitzen, d. h. schon durch sehr kleine Bruchteile der tödlichen Dosis krank gemacht werden. Während ein Pferd häufig erst auf die Hälfte der tödlichen Dosis deutlich reagiert, zeigt ein Huhn schon auf $^1/_{15}$—$^1/_{20}$ seiner tödlichen Dosis tetanische Erscheinungen. Was die Empfindlichkeitsbreite bezogen auf die Tierart ist, das stellt der Differenzwert für das Gift dar. Der Differenzwert eines Giftes ist der Abstand zwischen der eben krankmachenden und der tödlichen Dosis; der Differenzwert ist ein hoher, wenn schon kleine Bruchteile der tödlichen Dosis krankmachend wirken.

Nach den Knorrschen Erfahrungen an den weniger empfindlichen Tieren müßten also für die Immunisierung abgeschwächte Gifte mit möglichst hohem Differenzwert am vorteilhaftesten sein. Dem scheint jedoch nach neueren Mitteilungen von v. Behring[109] nicht so zu sein. v. Behring hält gerade abgeschwächte Gifte von sehr niedrigem D.wert, wie sie durch Behandlung mit Jodtrichlorid, energische Belichtung unter Zutritt von Sauerstoff gewonnen werden, ebenso Toxin-Antitoxinmischungen mit einem Giftüberschusse, die gleichfalls einen sehr kleinen D.wert aufweisen, für besonders zur aktiven Immunisierung geeignet.

Außer dem D.wert scheint auch die Verlängerung der Inkubation bei den abgeschwächten Giften eine Rolle zu spielen (Jodtrichloridgifte). Die Inkubation wird, wie wir jetzt wissen, in der Hauptsache bedingt durch die Wanderung des Giftes in peripherischen Nerven zum Zentralnervensystem. Ein Gift mit langer Inkubation muß also vom Nerven nur schwer geleitet oder schwer von ihm aufgenommen werden. Das hat aber ein längeres Verbleiben an der Peripherie zur Folge, ein Umstand, der, wie wir weiter unten noch sehen werden, für die Immunisierung nicht gleichgültig sein kann.

Die Schwierigkeiten der Immunisierung sind bei den verschiedenen Tierarten sehr verschieden groß. Manche niederen Tiere (Alligator) bilden Antitoxin, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Aehnlich verhalten sich auch die bis jetzt zu Versuchen herangezogenen Vögel: Hühner, Tauben, Gänse, die sämtlich erst nach großen Giftdosen tetanisch werden, auf kleinere aber nur mit Antitoxinproduktion reagieren. Bei den empfindlicheren Säugern dagegen bedarf es bei der Immunisierung vieler Geduld und Aufmerksamkeit. Erst wenn man durch Verwendung geeigneter abgeschwächter Gifte eine genügende Grundimmunität hergestellt hat, ist der Berg überwunden und Aussicht auf eine erfolgreiche Immuni-

sierung gegeben. Von den kleineren Laboratoriumstieren kam bislang nur das Kaninchen für die aktive Immunisierung in Frage. Aber auch bei dieser Tierart gelang die Immunisierung nur ausnahmsweise selbst mit Giften, die sich bei der Behandlung großer Tiere durchaus bewährten. Meyer & Ransom[116] konnten jedoch Kaninchen dadurch leicht und in kurzer Zeit immunisieren, daß sie das Gift in eine Extremität einspritzten, nachdem vorher der Hauptnervenstamm unterbunden, also der nächste und wichtigste Zugang des Giftes zum Zentralnervensystem gesperrt war. Das Blutserum der Tiere besaß schon nach 6 Wochen einen Antitoxingehalt = 0,6 AE. pro 1 ccm. Mäuse hat Ehrlich früher durch ein mit Schwefelkohlenstoff abgeschwächtes Gift immunisiert. Gänzlich zu versagen schienen lange Zeit Meerschweinchen. v. Eisler & Löwenstein[168] scheint jedoch auch dies in neuerer Zeit gelungen zu sein, und zwar mit Giften, die mit 1—2 Proz. Formalin versetzt unter Sauerstoffzutritt durch längere Zeit (9 Monate) dem diffusen Tageslichte, oder kürzere Zeit (14 Tage) dem Lichte einer $^1/_4$-Amp. Reflexlampe ausgesetzt waren. Die Gifte waren dann so abgeschwächt, daß die früher tödliche Dosis von 0,0003 ccm für die Maus auf mehr als 2 ccm herabgesetzt war. Bemerkenswert ist, daß auf diese Weise hoch aktiv immun gewordene Tiere im Gegensatz zu sonst aktiv und passiv immunisierten auch gegen intraneurale Gifteinführung geschützt waren. Auch durch Applikation des Giftes auf die Augenbindehaut sollen sich nach Gebb[169] Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen ohne Auftreten irgendwelcher tetanischer Erscheinungen leicht immunisieren lassen. Für die Phytotoxine war dies schon früher von Ehrlich & Römer bewiesen. In ähnlicher Weise ist vielleicht auch das von Römer[170] beobachtete Auftreten von Antitoxin im Blute der Rinder, die ja in ihrem Darmkanal sehr häufig T.bacillen beherbergen, zu erklären. Römer fand unter 39 Rindern bei 12 Antitoxin, und zwar in einer Menge von $^1/_{2400}$—$^1/_{50}$ AE. pro 1 ccm.

Die Immunisierung verleiht dem Tiere die Fähigkeit, Giftmengen ohne Krankheitserscheinungen zu vertragen, die nicht behandelte Tiere krank machen oder töten. Diese Fähigkeit beruht, wie v. Behring nachwies, ausschließlich auf dem Vorhandensein eines giftneutralisierenden Stoffes, des Antitoxins, im Blut und in den Gewebsflüssigkeiten. Ohne diesen Stoff würde das behandelte Tier nicht widerstandsfähiger, sondern empfindlicher sein als ein unbehandeltes. Im Laufe der Immunisierung kommt es fast ausnahmslos zu einer Gewebsüberempfindlichkeit, die zwar der Antitoxingehalt des Blutes mehr oder weniger verdeckt, die aber ohne weiteres zutage tritt, wenn die giftneutralisierende Fähigkeit des Blutes mit der Giftresistenz des Tieres in Vergleich gebracht wird. Ein immunisiertes Tier kann durch einen Bruchteil einer Giftdosis getötet werden, die durch 1 ccm seines Blutserums für andere Tiere völlig unschädlich gemacht wird. Ganz ähnliche Erfahrungen sind übrigens auch bei anderen Giftimmunisierungen (Diphtherie) gemacht.

Auch hinsichtlich des Grades der erreichbaren Immunität verhalten sich die verschiedenen Tierarten verschieden, wenigstens wenn als Maßstab der Antitoxingehalt des Blutes angenommen wird. Je empfindlicher ein Tier von Haus aus ist, einen um so höheren Antitoxingehalt vermag es durch eine immunisierende Behandlung zu

erlangen und umgekehrt. Tizzoni[171] berechnete, daß das Pferd auf $^1/_2$ ccm pro 1 kg Körpergewicht eingeführtes Gift 1000mal mehr Antitoxin bildete als der Hund auf 15 ccm, das Kaninchen auf 5 ccm. Der Antitoxingehalt entspricht also nicht der absoluten Immunität, sondern der Differenz zwischen der natürlichen und erworbenen Widerstandsfähigkeit.

Die Bildungsstätte des Antitoxins ist noch nicht sicher ermittelt, aller Wahrscheinlichkeit nach ist sie aber nicht im Zentralnervensystem gelegen. Schon Knorr[167] wies auf die große Unwahrscheinlichkeit einer solchen Antitoxingenese hin und führt dagegen den ganzen zeitlichen und quantitativen Verlauf der Antitoxinproduktion an. Bei Kaninchen, insbesondere auch bei Hühnern, kann reichlich Antitoxin im Blute auftreten, während die Krankheitserscheinungen im Fortschreiten begriffen sind, zu einer Zeit also, wo die vergifteten Zellen selbst nicht einmal in der Lage sind, ihre eigenen Defekte zu ergänzen. Meyer & Ransom zeigten, daß man aktiv hoch immunisierte Kaninchen ohne weiteres durch Injektion in den Nerven tetanisch machen kann. Noch mehr sprechen die schon angeführten Immunisierungsversuche an Kaninchen, denen die entsprechenden Nerven durchtrennt waren, dagegen. Kaninchen, die eine kleine, aber krankmachende Giftdosis intraneural erhalten hatten, ließen für längere Zeit eine ausgesprochene Giftüberempfindlichkeit gegenüber unterschwelligen subkutan verabreichten Dosen erkennen (Löwi & Meyer[172]).

3. Das Antitoxin.

Die Wirkung des Tetanusantitoxins beruht ausschließlich darauf, daß es das T.gift in eine ungiftige Form überführt. Diese Anschauung haben v. Behring & Kitasato schon in ihren ersten Veröffentlichungen vertreten, während Tizzoni & Cattani[173], sowie Centanni[174] und Buchner[175] die Wirkung durch eine Beeinflussung der Körperzellen erklärten, die durch das Antitoxin immun werden sollten.

Der giftneutralisierende Effekt des Antitoxins ist genau zahlenmäßig bestimmbar. Bei den ersten Feststellungen verfuhr man in der Weise, daß man einer Maus zunächst eine gewisse Quantität Serum einspritzte, dann nach 24 Stunden das Gift. Blieb das Tier gesund, so wurde aus dem Verhältnis von Serum und Gift auf den Antitoxingehalt des ersteren geschlossen. In der Folgezeit erwies es sich jedoch nach dem Vorgange Ehrlichs bei der Bestimmung des Diphtherieantitoxins als praktischer und genauer, Gift und Antitoxin in vitro zu mischen und das Gemisch am Tiere zu prüfen.

Die Aufgabe ist also, festzustellen, welche Mengen eines bestimmten Serums im Mischungsversuche gerade zur völligen Neutralisierung von so und so viel tödlichen Giftdosen ausreichen. Eine solche Prüfung würde jedoch je nach dem benutzten Gifte zu sehr verschiedenen Resultaten führen. Das T.gift ist eine sehr labile Substanz, die, speziell was die tödliche Wirkung betrifft, einer energischen spontanen Abschwächung unterworfen ist. Ein solches abgeschwächtes Gift verhält sich aber in seinem Antitoxinbedarf wesentlich anders als ein genuines. Wenn beispielsweise heute 1 ccm Serum 100000 + Ms (tödliche Dosis für 100000 g lebendes Mäusegewicht) einer frischen Giftlösung völlig (auf L_0-Wert) neutralisiert,

so können nach einigen Monaten mehrere Kubikzentimeter desselben Serums erforderlich sein, um 100000 + Ms von dem nunmehr abgeschwächten Gifte unschädlich zu machen. Es war also erforderlich, sich von der wechselnden Beschaffenheit des Giftes in bezug auf den direkten Giftwert unabhängig zu machen, und das gelang durch Einführung des indirekten Giftwertes, d. h. der antitoxinbindenden Fähigkeit des Toxins, in die Berechnung. Zur Bestimmung des indirekten Giftwertes geht man von einem Testantitoxin aus, das mit 1 ccm 40 Millionen + Ms. bis zu L_0 neutralisiert, also 40 Millionen — Ms. enthält = 1 Antitoxineinheit (1 AE.). Eine Antitoxinlösung, welche dieser Forderung genügt, nennen wir eine einfache Normalantitoxinlösung (= TA. N'). Es ist nun zu ermitteln, wieviel von einem Gifte erforderlich ist, um eine gewisse Menge des Testantitoxins — und zwar hat man sich auf $^1/_{1000}$ AE. geeinigt — auf L_0 zu neutralisieren.

$$^1/_{1000}\text{ AE.} + x\text{ g Toxin} = L_0.$$

Das zur Verfügung stehende Testantitoxin sei 7-fach normal, enthalte also in 1 ccm 7 AE., dann ist $^1/_{1000}$ AE. in $\frac{0{,}1\text{ ccm Antitoxin}}{700}$ enthalten. Diese Antitoxinmenge wird mit verschieden starken Zusätzen des zu prüfenden Giftes in 1 ccm gemischt und 0,3 der Mischungen je einer Maus injiziert. Setzt nun $^1/_{1000}$ AE. etwa 0,04 ccm Gift auf L_0, 0,05 ccm Gift auf L+, so enthält 1 ccm des Giftes, da $^1/_{1000}$ AE. = 40000 — Ms. ist, $\frac{40000}{0{,}04} = 1$ Million + ms. Der indirekte Giftwert beträgt also 1 Million + ms.

Der indirekte Giftwert ist der Beeinflussung durch schädigende Momente in viel geringerem Grade zugänglich als der direkte (ohne Antitoxin am Tier festgestellte) Giftwert und kann für die in trockene Form gebrachten Gifte nahezu als konstant angesehen werden. Derselbe wird auch prinzipiell gleich gefunden, gleichviel welche Tierart zu seiner Feststellung gewählt wird. Bei dem frischen, genuinen Gift fällt der direkte Wert meist mit dem indirekten zusammen, es ist also 1 + Ms = 1 + ms (Gleichgifte). Verändert sich dagegen das Gift, so bildet sich eine Differenz heraus, und zwar deshalb, weil die Zahl der + Ms in viel erheblicherem Grade als die der + ms abnimmt (Zerfall in Toxoide nach Ehrlich).

Entsprechend der Bezeichnung des Antitoxins wird eine T.-giftlösung, welche in 1 ccm 40 Millionen + ms enthält, eine Normalgiftlösung genannt. Mit einer solchen können leicht wieder Heilsera von unbekanntem Antitoxingehalt ausgewertet werden, indem man in 1 ccm Gesamtflüssigkeit $^1/_{1000}$ Gifteinheit (= 40000 + ms) mit abgestuften Serummengen bis zur Neutralisierung auf Lo mischt. Wäre das bei $^1/_{10000}$ ccm Serum der Fall, so wäre das Serum ein 10-fach normales. Die zur Prüfung dienende Mischlösung wird einer Maus unter die Haut der rechten Vorderschenkelbeuge gespritzt, und zwar sollen auf je 10 g Gewicht 0,25 ccm kommen.

Antitoxinprüfungen liefern nur dann brauchbare und vor allem vergleichbare Resultate, wenn sie immer unter den gleichen Bedingungen, unter Beobachtung bestimmter Kautelen, ausgeführt werden. Zu beachten ist in erster Linie die Höhe der Prüfungsdosis. Als solche wird, wie erwähnt, $^1/_{1000}$ Antitoxineinheit benutzt. Je

mehr man unter diese Dosis heruntergeht, um so geringer wird der giftneutralisierende Effekt des Antitoxins, und umgekehrt wird er um so höher, je mehr sie überschritten wird. Hat sich also ergeben, daß ein bestimmtes Heilserum bei Prüfung auf $^1/_{1000}$ AE. ein 10-faches Normalserum ist, so ergibt die Mischung bei Prüfung auf $^1/_{10000}$ AE. einen Giftüberschuß, bei Prüfung auf $^1/_{100}$ AE. einen Antitoxinüberschuß. Das Gesetz der Multipla gilt also nicht so unbedingt für die Bindung von Toxin-Antitoxin. Von großer Bedeutung ist ferner die Zeit, in der das Antitoxin auf das Toxin vor der Einführung in den Tierkörper aufeinander einwirken. Für gewöhnlich läßt man die Gemische $^1/_2$ Stunde stehen; ein dann ausgeglichenes Gemisch kann vor Ablauf der Zeit noch toxisch, ein nicht ganz ausgeglichenes bei längerem Zuwarten ausgeglichen sein. Von geringem Einfluß erweist sich die Temperatur auf den Ablauf der Neutralisierung. v. Behring & Ransom fanden zwischen Mischungen, die bei 0^0, 18^0 und 37^0 gehalten waren, keinen nennenswerten Unterschied. Mehr von Belang ist das Medium, in welchem Gift und Antitoxin aufeinander wirken. Wird das Gift beispielsweise in Taubenblut (Hühner- und Gänseblut scheinen sich ähnlich zu verhalten) statt in Wasser gelöst, bevor es mit dem Antitoxin zusammentrifft, so ist der Neutralisierungseffekt desselben deutlich herabgesetzt. Erhöht wird derselbe jedoch, und zwar unter Umständen bis auf etwa 20 Proz., wenn das Antitoxin nicht der bisherigen Vorschrift gemäß in destilliertem Wasser, sondern in einer schwach alkalischen 1-proz. Kochsalzlösung gelöst wird.

Besonderes Interesse verdient noch das Verhalten nicht völlig ausgeglichener Giftantitoxinmischungen (Knorr [176]). Setzt man zu einer starken Giftlösung, die 250000 + Ms enthalten soll, statt 250000 — Ms, die das Gift ausgleichen würde, nur 225000 — Ms hinzu, so wäre von diesem Gemisch eine starke akute Giftwirkung zu erwarten. Diese tritt jedoch erst ein, wenn der Antitoxinzusatz nur 100000 — Ms beträgt, also 150000 — Ms weniger als die Neutralisierung erfordert. Es scheint also, daß vom Antitoxin noch ein Ueberschuß von Toxin gebunden werden kann, — nach der Knorrschen Annahme in Form einer Doppelverbindung. Diese wird um so fester, je konzentrierter das Gemisch ist und je länger das Toxin auf das Antitoxin eingewirkt hat. Zu bemerken bleibt noch, daß ein unausgeglichener Giftwert in einem Toxinantitoxingemisch auf empfindlichere Tiere erheblich stärker einwirkt als auf unempfindliche und weiter, daß seine Giftigkeit mit steigender Verdünnung zunimmt. Wenn 250000 + Ms mit 240000 — Ms noch eben Krankheitserscheinungen bedingen, so vermögen 250 + Ms mit 240 — Ms einen akuten Tod hervorzurufen, vorausgesetzt, daß die Mischung noch nicht zu lange gestanden hat. Das Phänomen beruht offenbar auch auf der schwächeren Einwirkung des Antitoxins bei geringer Konzentration.

Schon aus den mitgeteilten Tatsachen geht hervor, daß die Bindung von Toxin-Antitoxin nicht plötzlich vor sich geht, sondern eine gewisse Zeit braucht, und zwar um so mehr, je geringer die Konzentration ist. Martin & Cherry kamen zu dem gleichen Resultate bei Mischungen von Schlangengift und Antitoxin, die sie durch Gelatine filtrierten. Die Filtrate erwiesen sich bis zu 15 Minuten als gifthaltig. In den Wassermannschen Versuchen erwiesen sich eben ausgeglichene Mischungen noch nach 1 Stunde als zerreißbar, anti-

toxinübersättigte waren dagegen schon nach kurzer Einwirkung unschädlich.

Ein gewisses praktisches und theoretisches Interesse beansprucht die spontane Antitoxinabschwächung, die bis zu 25 Proz., ja 50 Proz. des ursprünglichen Wertes betragen kann. Es hat sich gezeigt, daß dieselbe am stärksten bei dem ganz frischen Serum eintritt, im Verlaufe der ersten 14 Tage nach der Entnahme. Aber auch dann sistiert der Prozeß noch nicht ganz, so daß erst nach monatelanger Aufbewahrung des flüssigen Präparates auf eine stabile Wirkung zu rechnen ist.

Die vielfach diskutierte Frage, ob der im Mischungsversuche festgestellte Antitoxingehalt den allein richtigen Maßstab für den immunisierenden und therapeutischen Wert des Serums abgibt, wird auch heute noch verschieden beantwortet. Tizzoni[177] hat sich schon vor Jahren auf einen ablehnenden Standpunkt gestellt und behauptet, daß der im Mischungsversuche festgestellte Antitoxinwert nichts mit dem Heilwerte zu tun habe, da der letztere nur von der Menge der das eigentliche Krampfgift neutralisierenden Stoffe abhänge, nicht von denen, die den sekundären toxischen Beimengungen der Kultur entgegenwirkten. Sein Präparat hätte gegenüber dem v. Behringschen einen geringeren antitoxischen, aber einen stärkeren Heilwert. Die bisherigen Nachprüfungen konnten die Tizzonischen Angaben nicht ganz bestätigen, doch scheint v. Behring[178] mit der Möglichkeit einer Unvollkommenheit der bisherigen Prüfung in der angegebenen Richtung zu rechnen.

Nicht ganz gleichgültig für den immunisierenden und therapeutischen Effekt des Serums ist die Tierart, von der dasselbe geliefert wird, insofern wenigstens, als das homologe oder von verwandten Arten stammende Serum weniger schnell ausgeschieden wird als das heterologe. Ob auch sonst noch Unterschiede in den von verschiedenen Tierarten gelieferten Seris bestehen, etwa in der Art, daß empfindlichere Tiere wirksamere Präparate liefern als weniger empfindliche, hat sich bis dahin nicht entscheiden lassen. Praktisch sind diese Fragen auch ohne Belang, da man aus verschiedenen Gründen nicht so leicht von dem Pferde als Antitoxinproduzenten wird abgehen können.

Das Tetanusantitoxin hat sich nach Ablauf der oben erwähnten Abschwächungsperiode als eine recht stabile Substanz erwiesen, die erst durch alle die Eingriffe (wie Erhitzen auf 68°, Behandeln mit stärkeren Säuren und Alkalien, Verdauungsfermenten usw.), die genuines Eiweiß in eine unlösliche Modifikation überführen oder zerstören, geschwächt und schließlich vernichtet wird. Durch Eindampfen in trockene Form gebracht konserviert es, soweit seine volle Löslichkeit erhalten bleibt, die Wirksamkeit auf viele Jahre. Eine für die Praxis brauchbare Konzentrationsmethode ist bis dahin nicht gefunden.

Ueber die intimen Vorgänge bei der Neutralisierung des Toxins durch das Antitoxin ist noch nicht viel bekannt (vgl. Kapitel Bd. II, S. 242 u. f. dieses Handbuchs). Allem Anschein nach handelt es sich aber nicht um einen einheitlichen Vorgang, sondern um einen in verschiedene Phasen zerfallenden Prozeß. Nach v. Behring[109] beginnt die Reaktion mit einer reversiblen Adsorption, dann erfolgt die chemische Bindung und sodann ein fermentativer Abbau unter Mitwir-

kung von Komplement. Pick & Oswald[179] nehmen zuerst eine nicht spezifische kolloidale Adsorption an, der die spezifische Absättigung nachfolgt.

Die preußische Prüfungsvorschrift für das Tetanusheilserum.

Das Tetanusheilserum unterliegt der staatlichen Prüfung durch das Königliche Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Die Prüfung erstreckt sich auf festes und flüssiges Serum.

I. Allgemeine Erfordernisse. Das flüssige Serum soll klar sein und darf höchstens einen geringen Bodensatz zeigen; Serum mit starker bleibender Trübung oder stärkerem Bodensatz darf nicht zugelassen werden. Es muß 0,5 Proz. Karbolsäure bzw. 0,4 Proz. Trikresol enthalten. Das flüssige Serum muß als solches unmittelbar dem Tierkörper entstammen. Ein Eindicken vom Serum oder das Auflösen von festem in flüssigem Serum ist nicht gestattet. Jedes Serum ist auf seinen Eiweißgehalt zu untersuchen; dieser darf 12 Proz. nicht überschreiten.

Das feste Serum soll gelblich sein, mehr oder minder durchscheinende Plättchen oder ein weißes Pulver darstellen, das sich in der zehnfachen Menge Wasser von Zimmertemperatur binnen einer halben Stunde in Farbe und Aussehen dem flüssigen Serum entsprechenden Flüssigkeit löst. Es wird im Vakuumröhrchen aufbewahrt; ein Zusatz irgend eines konservierenden Mittels ist nicht gestattet.

II. Prüfung auf Unschädlichkeit. Zur Prüfung auf Keimfreiheit sind je 4—5 Tropfen des Serums

1. mit einem Röhrchen Fleischpeptonagar,
2. mit einem Röhrchen Traubenzucker (hohe Schicht),
3. mit 2 Bouillonröhrchen

zu mischen. Röhrchen ad 1 wird zur Platte ausgegossen. Die Kulturen sind im Brutschrank bei etwa 37° 6 Tage lang zu beobachten. Entwickeln sich aus dem Serum in dieser Zeit Keime, so ist es zu werfen.

Zur Prüfung auf Ungiftigkeit sind einer Maus 0,5 ml des Serums bzw. der Lösung unter die Haut zu spritzen. Bietet das Tier Erscheinungen, welche auf einen zu hohen Gehalt des Serums an konservierender Flüssigkeit oder auf einen Gehalt an giftigen Stoffen zu beziehen sind, so ist das Serum zu verwerfen.

In gleicher Weise erhält ein Meerschweinchen 10 ml des flüssigen Serums bzw. der entsprechenden Lösung subkutan. Beobachtungsdauer 6 Tage.

III. Prüfung auf den Eiweißgehalt. Die Bestimmung des Eiweißgehaltes erfolgt mittels Alkoholfällung und Abwägung.

IV. Prüfung des Wertes. Der Wertmessung wird zugrunde gelegt ein Stammserum von genau bestimmtem Wert, das unter Ausschluß von Sauerstoff und Wasser in abgemessenen Mengen in besonders gearbeiteten Vakuumröhrchen im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. aufbewahrt wird. Zur Zeit beträgt der Inhalt eines Röhrchens 0,26 A. E.

Das Testgift wird ebenfalls in Vakuumröhrchen aufbewahrt, nachdem es vorher auf seinen Keimgehalt untersucht ist. Abgesehen von ganz einzelnen Tetanussporen darf es keine fremden Keime enthalten.

Vor dem jedesmaligen Gebrauch ist je ein Vakuumröhrchen mit dem Gift zu öffnen und in 0,85-proz. Kochsalzlösung aufzulösen.

Die Prüfung eines Serums erfolgt an weißen Mäusen in einer doppelten Versuchsreihe. In der ersten Reihe wird durch Mischung von $^1/_{1000}$ AE. des Stammserums mit abgestuften Mengen des Testgiftes erstens diejenige Menge Gift ermittelt, welche von $^1/_{1000}$ AE. vollkommen neutralisiert wird, sowie zweitens diejenige Menge Gift, in welcher trotz Zufügung von $^1/_{1000}$ AE. ein solcher Giftüberschuß wirksam bleibt, daß der Tod des Versuchstieres innerhalb 4 Tagen erfolgt.

In der zweiten Reihe wird der gleichen Anzahl Tiere in gleicher Weise unter die Haut gespritzt eine Mischung der gleichen Menge Gift mit derjenigen Menge des zu prüfenden Serums, welche nach den Angaben der Fabrik $^1/_{1000}$ AE. enthalten müßte.

Zwecks Anstellung der Versuche wird entweder $^1/_{10}$ AE. in 1 ml Wasser gelöst und mit der entsprechenden Menge Gift und Wasser versetzt, daß das Gesamt-

volumen 40 ml beträgt, oder es wird bei ausschließlicher Benutzung von Präzisionspipetten 1 ccm einer Antitoxinlösung, die $^1/_{100}$ AE. in 1 ml enthält, mit den entsprechenden Mengen Gift und so viel Wasser versetzt, daß das Gesamtvolumen 4 ml beträgt. Nachdem diese Mischung 30 Minuten bei Zimmertemperatur gestanden hat, wird einer Maus von ca. 15 g Gewicht 0,4 ml der Mischung, enthaltend $^1/_{1000}$ AE. unter die Haut des rechten Hinterbeines injiziert.

Die gestorbenen Tiere sind auf interkurrente Krankheiten zu untersuchen. Die Beobachtungsdauer beträgt 6 Tage. Ergeben die beiden Reihen übereinstimmende Resultate; so entspricht der Wert des geprüften Serums den Angaben; ist das Ergebnis bei dem geprüften Serum günstiger, so hat es einen höheren, im umgekehrten Falle einen niedrigeren Wert als angegeben.

Zeigt die Prüfung, daß der mit mehr als 6 Antitoxin-Einheiten angegebene Wert nicht vorhanden ist, so erfolgt ohne weiteres die Zulassung unter dem durch Vergleich der beiden Reihen festgestellten Wert, sofern dieser noch den vorgeschriebenen Mindestgehalt erreicht.

Die Prüfungsgebühren sind nach dem ermittelten Wert zu berechnen.

Ueber eine nochmalige Zulassung beanstandeter Sera zur Prüfung entscheidet der Direktor des Instituts für experimentelle Therapie. Bei gesundheitsschädlicher Beschaffenheit eines Serums, insbesondere Anwesenheit pathogener Keime, kann auf Antrag des Direktors durch das Ministerium die Vernichtung angeordnet werden.

Zur Prüfung sind seitens der Fabrikationsstätte je 6 Fläschchen mit 4 bis 5 ml flüssigem bzw. 0,4—0,5 g festem Serum einzusenden.

V. Nachprüfung. Sämtliche Sera sind nach einem Zeitraum von 2 Jahren einer Nachprüfung zu unterziehen, die sich bei dem flüssigen Serum auf Klarheit und Wert, bei dem festen auch auf Löslichkeit zu erstrecken hat. Bei einer Abschwächung, die mehr als 10 Proz. des anfänglichen Wertes beträgt, findet die Einziehung des betreffenden Serums statt.

Nach Ablauf von 3 Jahren werden sämtliche flüssigen Sera wegen Ablaufs der staatlichen Gewährsdauer serienweise auf Antrag des Direktors des Instituts für experimentelle Therapie eingezogen.

Die festen Sera unterliegen dieser Nachprüfung nicht, jedoch ist ihre Nachprüfung von 2 zu 2 Jahren zu wiederholen.

VI. Besondere Bestimmungen. Der Mindestgehalt an Antitoxineinheiten soll sein:

a) für das flüssige Serum 4 oder 6 AE. in 1 ml,
b) für das feste Serum 40 oder 60 AE. in 1 g.

Die Prüfungsgebühr beträgt:

a) bei dem flüssigen Serum mit einem Gehalt von 4—6 AE. 5 Proz. des Verkaufspreises der Fabrikationsstätte,
b) bei dem flüssigen Serum mit einem Gehalt von mehr als 6—10 AE. 20 Mark für 1 Liter,
c) bei dem festen Serum mit einem Gehalt von 40—60 AE. 5 Proz. des Verkaufspreises der Fabrikationsstätte,
d) bei dem festen Serum mit einem Gehalt von mehr als 60—100 AE. 20 Mark für je 100 g.

Die Mindestmenge des zur Prüfung einzubringenden Serums wird bei dem flüssigen Serum auf 10 (a) bzw. 5 (b) Liter, bei dem festen auf 500 (c) bzw. 250 g (d) festgesetzt.

4. Verhalten des Antitoxins im Organismus.

Während das Gift sich zum Teil direkt den in der Nähe der Einführungsstelle gelegenen Nervenbahnen zuwendet, wird das subkutan einverleibte Antitoxin durch Vermittelung der Lymphbahnen vollständig vom Blute aufgenommen. Mit dem Blute gelangt es zu den Geweben, mit dessen Säften sich vermischend. Kleinere Mengen mögen dabei zerstört werden, die Hauptmenge wird aber, wie zahlreiche Beobachtungen am Menschen wie am Tier lehren, durch die Sekretionsorgane wieder ausgeschieden. v. Behring[180] konnte es sowohl im Urin wie in den Darmsekreten passiv immunisierter

Meerschweinchen nachweisen, Vagedes[181] im Urin eines mit Antitoxin behandelten Mannes. Daß mit der Milch sogar sehr erhebliche Mengen ausgeschieden werden, lehren die Ehrlichschen Versuche[182, 183].

Die vollständige Resorption eines subkutan injizierten Antitoxinquantums vollzieht sich ziemlich langsam. Knorr[90] fand bei seinen Tierversuchen erst 24—40 Stunden nach der Injektion das Optimum im Blute! Von da ab nahm die Menge wieder stetig ab, so daß schon am 6. Tage nur etwa der dritte Teil, am 12. Tage nur der fünfundfünfzigste des Optimums vorhanden war, nach 3 Wochen aber überhaupt der Nachweis nicht mehr gelang.

Die Zeiträume, in denen sich diese Wanderung des Antitoxins vollzieht, sind naturgemäß nach Applikation, den Resorptionsverhältnissen, nach Konzentration und Menge des eingeführten Präparates, sehr verschieden. Bei intravenöser Injektion geht das Antitoxin sehr schnell in die Lymphe über; Ransom[184] konnte dasselbe schon nach wenigen Minuten im Ductus thoracicus des Hundes nachweisen. Das Zentralnervensystem aber und ebenso die peripherische Nervenmasse nehmen kein Antitoxin vom Blute her auf. Nur nach ganz massiven intravenösen Dosen finden sich Spuren im Liquor cerebrospinalis. Daraus erklärt sich ohne weiteres, daß passiv wie aktiv immunisierte Tiere tetanisch werden, wenn das Gift direkt in das Zentralnervensystem oder in einen peripherischen Nerven injiziert wird. Auch subdural injiziertes Antitoxin geht fast restlos in das Blut über.

Von der wesentlichsten Bedeutung für ein schnelles und reichliches Auftreten des Antitoxins im Blute und damit für die Wirkung ist der Gehalt des Serumpräparates an Antitoxineinheiten. Je mehr Einheiten eingeführt und je geringer das Vehikel an unwirksamen, nur die Resorption belastenden, Eiweißstoffen ist, um so schneller wird ein hoher Antitoxingehalt des Blutes erzielt, und je höher dieser ist, um so gründlicher wird das Gewebe von dem Antitoxin durchtränkt werden müssen.

Nach den vorstehenden Angaben ist es nicht schwer, die Bedingungen zu konstruieren, unter denen ein eingeführtes Antitoxin zu einer giftneutralisierenden Wirkung gelangen kann. Wir sehen, daß das an irgendeiner Stelle deponierte Gift zwei Wege zum Zentralnervensystem einschlägt, einen direkten auf der Bahn der regionären peripherischen Nerven, und einen indirekten, der durch die Lymphwege und das Blut zu den Endapparaten aller anderen motorischen Nerven führt. Da nun das Antitoxin weder in die Substanz der peripherischen Nerven noch in die des Zentralnervensystems von intakten Gefäßbahnen eindringt, so kann nur das Gift neutralisiert werden, das noch unresorbiert an Ort und Stelle liegt, sowie dasjenige, was zwar in das Blut übergegangen, aber noch nicht von den motorischen Endapparaten aufgenommen ist. Eine Heilung kann also durch subkutan oder intravenös eingeführtes Antitoxin nur so lange erfolgen, als noch nicht die tödliche Giftdosis vom Nerven in Beschlag genommen ist. Liegt dieser Fall aber vor, so kann nur dann eine Wirkung von dem Antitoxin erhofft werden, wenn es direkt in die Nervensubstanz eingespritzt wird (Roux & Borrel, H. Meyer).

Solange das Gift in der Blutbahn kreist, wird es durch Antitoxin glatt und annähernd in dem Verhältnis wie in vitro neutralisiert. Ransom konnte durch intravenöse Injektion das Blut schon in wenigen Minuten giftfrei machen. Nach Marie & Morax ist aber intramuskulär eingeführtes Gift schon nach $1^1/_2$ Stunden in der Nervensubstanz nachweisbar, also schon in die Bahn eingetreten, auf der es nicht mehr von dem Antitoxin erreicht werden kann. Nun muß es aber noch einen Zustand oder einen Aufenthaltsort des Toxins geben, in dem die Neutralisierung zwar schwierig ist, durch große Dosen aber noch erreicht werden kann. Darauf weisen unter anderen auch ältere Versuche von Dönitz[185] hin. Dönitz injizierte verschiedenen Kaninchen je 1 ccm einer Giftlösung, enthaltend 12 tödliche Dosen, intravenös, und stellte dann in verschiedenen Zeiträumen fest, durch welche Antitoxindosen bei intravenöser Einverleibung das Gift noch neutralisiert wurde. Von dem benutzten Antitoxin neutralisierte in vitro 1 ccm einer Lösung 1:2000 gerade die angewandte Giftmenge. Es ergab sich nun, daß 2 Minuten nach der Giftinjektion noch das Doppelte der in vitro neutralisierenden Antitoxindosis (1 ccm 1:2000) ausreichend war, nach 4 Minuten aber schon etwa das 4-fache, nach 8 Minuten das Zehnfache angewandt werden mußte, und nach einer Zwischenzeit von einer Stunde das 40-fache Quantum nur vor dem Tode, nicht vor Erkrankung schützte. Zur Erklärung dieser Resultate, deren Richtigkeit durch viele analoge Beobachtungen bestätigt wird, hat man den Begriff der „lockeren" Giftbindung eingeführt und meint damit einen Zustand der Bindung des Giftes an den giftempfindlichen Zellbestandteil, der durch starke Antitoxindosen noch gelöst werden kann. Mögen solche lockere Bindungen auch reale Existenz haben, für den vorliegenden Fall können wir aus dem Grunde meines Erachtens nicht viel mit diesem Begriffe anfangen, weil das Tetanustoxin doch während der ersten Stunden überhaupt nicht gebunden wird, sondern sich nur auf der Wanderung in der peripherischen Nervenbahn befindet. Ich möchte als wahrscheinlicher annehmen, daß der Zeitraum der schwierigen, aber noch möglichen Neutralisierung durch den Abschnitt der Giftwanderung dargestellt wird, wo sich das Gift nach seinem Austritt aus der Blutbahn in den feinen Spalträumen des Bindegewebes, die es vor seiner Aufnahme in den Nerven passieren muß, aufhält.

Werden Gift und Antitoxin nicht intravenös und in kurzen Abständen, sondern subkutan an verschiedenen Körperstellen injiziert, nähern wir uns also schon den Verhältnissen, wie sie sich im konkreten Falle bei dem immunisierenden oder heilenden Eingriffe vorfinden, so wird der Antitoxinbedarf ein erheblich größerer als im Mischungsversuche. Zahlreiche Versuchsreihen von v. Behring und seinen Mitarbeitern, Tizzoni und anderen, geben über die relativen Verhältnisse Auskunft. Ich nehme zunächst den Fall, wo das Gift 36 Stunden nach der Verabreichung des Antitoxins eingespritzt werden soll. Es sind dann z. B. bei Meerschweinchen 4500 — Ms pro 1 + Ms erforderlich, um diese Tiere gegenüber einer Infektion mit der doppelt tödlichen Dosis ($^1/_3$ + Ms pro 1 kg Körpergewicht) vor allen tetanischen Erscheinungen zu bewahren. Werden nur 45 — Ms pro 1 + Ms injiziert, so tritt der Tod ohne Verzögerung ein, bei 100 — Ms beginnt überhaupt erst eine lebensrettende Wirkung, bei 450 — Ms findet sich noch schwere Erkrankung. Bei

höheren Prüfungsdosen als $^1/_3$ + Ms wird der Antitoxinbedarf relativ geringer, und zwar um so geringer, je höher die Prüfungsdosis ist. So blieben die Tiere frei von allen tetanischen Erscheinungen, wenn sie gegenüber einer 36 Stunden später erfolgenden Applikation von 75+Ms pro 1 g Körpergewicht 30000 — Ms, von 1000 + Ms 100000 — Ms, von 40000 + Ms 1 Million — Ms erhielten. Unter sonst gleichen Verhältnissen zeigten also die gleiche Wirkung:

4500 — Ms	pro	1 + Ms	bei	Vergiftung	mit	$^1/_3$ + Ms	pro	1	g	Körpergewicht
400 — Ms	„	1 + Ms	„	„	„	75 + Ms	„	1	„	„
100 — Ms	„	1 + Ms	„	„	„	1000 + Ms	„	1	„	„
25 — Ms	„	1 + Ms	„	„	„	40000 + Ms	„	1	„	„

Es liegen also hier dieselben Verhältnisse wie im Mischungsversuche vor, wo auch der relative Antitoxinbedarf mit steigender Giftdosis abnimmt.

Was den geeignetsten Zeitpunkt für die Antitoxinapplikation betrifft, so ergab sich, daß derselbe etwa 30 Stunden vor der Einführung des Giftes gelegen ist. Je mehr dann das Zeitintervall zwischen subkutaner Antitoxininjektion und subkutaner Giftinjektion verringert wird, um so kleiner wird die Giftdosis, die noch glatt neutralisiert werden kann. Während die Injektion von 30000 — Ms pro 1 g Meerschweinchen noch 100 + Ms pro 1 g völlig unschädlich machte, wenn sie 36 Stunden später injiziert wurden, reichte dieselbe Antitoxinmenge hierzu nicht mehr aus, wenn gleichzeitig auf der anderen Seite nur 1 + Ms pro 1 g gegeben wurde. Ebenso wird der Immunisierungseffekt immer geringer, je mehr das Intervall zwischen Antitoxininjektion und Giftinjektion 36 Stunden überschreitet. 3—4 Wochen nach der Injektion von 30000 — Ms pro 1 g Meerschweinchen ist die Immunität völlig geschwunden.

Die Abhängigkeit der erforderlichen Antitoxindosis von dem zwischen Antitoxin- und Toxinapplikation gelegenen Zeitintervall erklärt sich ohne Schwierigkeit. Damit das Antitoxin wirken kann, muß es von der Applikationsstelle zunächst ins Blut übergehen; erst von hier aus vermag es, die Kapillarwände durchdringend, das Gewebe zu imprägnieren und darin lagerndes Gift zu neutralisieren. Das Optimum für den Antitoxingehalt des Gewebes folgt also dem Optimum des Antitoxingehaltes des Blutes, das, wie wir oben sahen, 24 Stunden nach der Injektion gelegen war. Um also die Immunisierungskraft einer Antitoxindosis unter den gegebenen Verhältnissen voll auszuwerten, muß das Gift nicht früher als 24 Stunden und nicht später als 40 Stunden (vor der beginnenden Ausscheidung) gegeben werden. Bei Wahl eines anderen Zeitintervalls muß die Antitoxindosis entsprechend verstärkt werden. Daß aber auch bei der Wahl des günstigsten Zeitpunktes für die Antitoxininjektion, also ca. 30 Stunden vor der Einführung des Giftes, der Antitoxinbedarf, namentlich gegenüber kleinen Toxindosen, ein so außerordentlich großer ist — 4500 — Ms pro 1 + Ms — ist die Folge der schwierigen Diffusion des Antitoxins durch die Kapillaren. Wird das Gift nicht, wie es bisher vorausgesetzt wurde, subkutan, sondern intravenös appliziert, so wird der Antitoxinbedarf erheblich geringer. Dieselbe Antitoxindosis (30000 — Ms pro 1 g M.), die nur 75+Ms pro 1 g Meerschweinchen bei subkutaner Einführung neutralisiert, macht das 40-fache, also 3000+Ms pro 1 g, glatt un-

schädlich, wenn dasselbe intravenös injiziert wird. Hier vermag eben das Antitoxin auf das im Blute kreisende durch keine Wand von ihm getrennte Gift frei einzuwirken.

Heilende Wirkungen kann, wie schon an anderer Stelle hervorgehoben wurde, das T.antitoxin nur so lange ausüben, als es mit dem Toxin zusammentrifft, bevor die tödliche Dosis desselben von den Nerven aufgenommen ist. Daraus folgt, daß die Chancen für die Heilung ceteris paribus bei der Infektion, wo das Gift erst langsam gebildet werden muß, günstiger liegen als bei der Intoxikation mit dem fertigen Gift. In der Tat hat Knorr[90] eine Reihe von Meerschweinchen, die mit an Holzsplitter angetrockneten entgifteten T.-sporen infiziert waren, sogar nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen mit Antitoxin noch zu heilen vermocht. Auch Dönitz hatte positive Resultate. Dagegen konnten Roux & Vaillard[186], sowie Beck[188] keinerlei Beeinflussung durch das Serum mehr konstatieren, sobald der T. manifest geworden war. Es braucht wohl nicht mehr besonders darauf hingewiesen zu werden, daß nur eine sehr subtile Versuchsanordnung Heilungen zu verzeichnen haben wird. Etwas längeres Zuwarten, ein kleines Plus an Gift muß bei der Kleinheit und Empfindlichkeit unserer Versuchstiere jeden Erfolg vereiteln.

Außer im Blute und in der Gewebsflüssigkeit ist Antitoxin, wie schon die Untersuchungen von Ehrlich gezeigt hatten, in der Milch immuner Tiere vorhanden und kann auf intestinalem Wege auf säugende Tiere übertragen werden. Doch findet eine solche Aufnahme nur während der ersten Lebenstage statt. Schon vom 3. Tage ab ging, wie Römer & Sames[188] nachwiesen, bei säugenden Lämmern kein per os aufgenommenes Antitoxin mehr in die Blutbahn über. Bemerkenswert ist, daß in Form von Serum zur Milch zugesetztes Antitoxin in viel kleinerem Prozentsatze (zu 25 Proz.) resorbiert wird als das von der Mutter in die Milch abgesonderte.

5. Die prophylaktische und therapeutische Anwendung des Antitoxins.

Das T.antitoxin wird zunächst prophylaktisch, und nach den bisherigen Erfahrungen mit bestem Erfolge, bei allen solchen Verletzungen angewandt, bei denen eine Infektion mit T.bacillen vermutet werden darf. In Betracht kommen, wie wir sahen, solche Wunden, in die Erde, Fußbodenstaub oder schwer entfernbare Fremdkörper eingedrungen sind, die in die Tiefe gehen oder erhebliche Zertrümmerung von Weichteilen aufweisen. Wird in solchen Fällen das Antitoxin in einer Menge von etwa 20 AE. (Antitoxineinheiten) eingespritzt, so darf mit einer außerordentlichen Wahrscheinlichkeit auf das völlige Freibleiben der Person von tetanischen Erscheinungen gerechnet werden. Auch bei Pferden, die im Anschluß an die Kastration ziemlich häufig an Tetanus erkranken, hat sich die immunisierende Behandlung durchaus bewährt (Nocard).

Nicht so günstig liegen die Verhältnisse für die Wirksamkeit des Antitoxins nach Ausbruch der Erkrankung. Wir haben dann mit dem Vorhandensein des Giftes schon an vier verschiedenen

Körperstellen zu rechnen, und zwar an der Ansiedelungsstätte der Bacillen, beim traumatischen Tetanus also in der Wunde, im Blute, in den peripherischen Nerven und im Zentralnervensysteme. Nur an den beiden erstgenannten Stellen kann das Gift, wie wir sahen, durch subkutan oder intravenös eingeführtes Antitoxin noch erreicht und unschädlich gemacht werden; das bereits vom Nerven aufgenommene bleibt unbeeinflußt. Sicher und schnell und durch relativ kleine Antitoxingaben wird das Blut giftfrei gemacht, weit schwieriger das Gewebe. In dieses dringt das Antitoxin erst ein, wenn es eine gewisse Konzentration im Blute erreicht hat. Aus diesem Grunde muß unser Bestreben darauf gerichtet sein, in das Blut möglichst schnell viel Antitoxin einzuführen. Das gelingt um so vollständiger, je mehr Antitoxin injiziert wird und je kleiner das indifferente, die Resorption erschwerende Vehikel, mit anderen Worten, je hochwertiger das Antitoxin ist, d. h. je mehr Antitoxineinheiten in 1 ccm enthalten sind.

Das von den peripherischen Nerven bereits aufgenommene Toxin kann nach dem Vorgange von H. Meyer & Ransom bis zu einem gewissen Grade noch durch die intraneurale Applikation unschädlich gemacht werden. Nach Sawamura[189] konnten so Tiere mit Tetanus ascendens noch sicher vom Tode gerettet werden, wenn das Antitoxin nicht später als 17 Stunden nach Auftreten der ersten Erscheinungen appliziert wurde. Beim Tetanus descendens hat man sich aber auch von der intraneuralen Injektion keinen großen Erfolg zu versprechen. Für die Prophylaxe, bei T.verdacht, wird man sich ihrer aber mit guter Aussicht auf Erfolg bedienen. Ist die Produktionsstätte des Giftes bekannt, so ist auch eine lokale Behandlung mit Antitoxin, wie sie Tizzoni zuerst vorgeschlagen hat, geboten. Dieselbe wird am besten in Form einer größeren Anzahl parenchymatöser Injektionen in das der Wunde benachbarte Gewebe ausgeführt. Auch etwa vorhandene offene Wundflächen wird man durch aufgestreutes Trockenantitoxin vom Gifte zu befreien suchen müssen. Die einfache Heildosis für Menschen und Pferde beträgt bei subkutaner Injektion nach v. Behring 100 AE. Dieselbe stellt jedoch nach unseren jetzigen Erfahrungen ein Minimum dar; zweckmäßig werden noch höhere Dosen verwandt und nicht subkutan, sondern intravenös eingespritzt. Nach den Erfolgen, namentlich in der Veterinärpraxis, können so auch deutliche Heilerfolge erzielt werden.

Literatur.

1. Der Starrkrampf beim Menschen. Lief. 8 der deutschen Chirurgie.
2. Gazette médicale de Paris, **1870**, p. 337.
3. The medical times and gazette, **1859**, p. 564.
4. Wien. med. Presse, **1869**, S. 26.
5. Arch. f. Heilkunde, Bd. 3, S. 174.
6. Arch. f. klin. Med., Bd. 36, S. 14 u. 15.
7. Ueber eine Kumulation von Tetanusfällen im Stadtkrankenhause zu Rostock. Rostock **1876**, S. 13.
8. Allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. Berlin **1882**, S. 504.
9. Giornale della R. accademia di medicina di Torino. Marzo **1884**.
10. Beiträge zur Aetiologie des Wundstarrkrampfes. Inaug.-Diss. Göttingen, **1885**.
11. Virch. Archiv, Bd. 128.
12. Ein Fall von Kopftetanus. Inaug.-Diss. Göttingen, **1890**.

13. Deutsche med. Wochenschr., 1889, Nr. 31.
14. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7.
15. Arch. f. Chirurgie, Bd. 34.
16. Transact. of the patholog. soc. of London, Vol. 48, p. 271.
17. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, S. 480.
18. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 25.
19. Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben. Jena, Fischer, 1908.
20. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52.
21. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, S. 115.
22. Ann. dell'istituto d'igiene della R. università di Roma, Vol. 2, p. 99.
23. Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, S. 149.
24. Ann. Pasteur, T. 5, p. 30.
25. Rendiconti della R. academia dei Lincei, T. 7.
26. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. 7, S. 597.
27. Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, S. 581 und Bd. 16, S. 566.
28. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, H. 3.
29. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, S. 132.
30. Journ. Boston soc. med., 1899 und Journ. of the Americ. med. ass., Vol. 50, Nr. 12, 1908.
31. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 39, S. 407.
32. Annales de la soc. med.-chir. de Liège, 1891, Nr. 10.
33. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, S. 101.
34. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 49, S. 771.
35. Deutsche med. Wochenschr., 1893, S. 41.
36. Deutsche militärärztl. Zeitschr., Bd. 27.
37. Wien. med. Wochenschr., 1895, Nr. 24.
38. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 45, S. 697.
39. Ebenda, Bd. 40, S. 578.
40. Die Lebensdauer entgifteter Tetanussporen im Kaninchenkörper. Inaug.-Diss. Gießen, 1910.
41. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, Nr. 21 u. 22.
42. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 88, H. 4—6.
43. Schmidts Jahrbücher, Bd. 173, S. 89.
44. Zeitschr. f. Chir., Bd. 48, H. 1—3.
45. Deutsche med. Wochenschr., 1907, S. 1124.
46. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 39, S. 762.
47. Wien. med. Wochenschr., 1907, Nr. 32 u. 33.
48. Deutsche med. Wochenschr., 1907.
49. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 49, S. 171.
50. Ebenda, Orig., Bd. 7, Nr. 10.
51. Monatshefte f. prakt. Tierheilk., 1890, H. 5.
52. Arch. per le scienze med., Vol. 14, 1891.
53. Hyg. Rundschau, Bd. 10, S. 376.
54. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 12.
55. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, S. 29.
56. Gaz. hebd., 1887.
57. Untersuchungen über das Verhalten des Tetanusgiftes im Körper. Inaug.-Diss. Berlin, 1893.
58. Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 7.
59. Das Tetanusheilserum. Leipzig, Thieme.
60. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1877, p. 819.
61. Ebenda, 1898, Nr. 38.
62. Ebenda, 1893, p. 163.
63. Gaz. de hôpit., 1889, p. 1342.
64. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, S. 709 und Bd. 10, S. 567.
65. Arch. de méd. expér., T. 7, Nr. 6.
66. Etude des différents modes de propagation du bacille tétanique. Thèse Paris, 1894.
67. Leutholds Gedenkschr., Bd. 1, S. 29.
68. Berl. med. Wochenschr., 1898, Nr. 28, 29.
69. Bull. méd., Sept. 1889.
70. Münch. med. Wochenschr., 1891, S. 185.
71. Centralbl. f. Bakt., Bd. 6.
72. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, S. 19.
73. Ebenda, Bd. 48, S. 668.
74. Ebenda, S. 239.

75. Riv. d'igiene, 1898, Nr. 5.
76. Sem. méd., 1890, Nr. 45.
77. Compt. rend. de l'acad. des sciences, T. 8, 1888.
78. Annali dell'istituto d'igiene speriment. della R. università di Roma, 1891.
79. Estratto dei Rendiconti del R. istituto Lombardo, Ser. II, Vol. 24, fasc. 14, 1891.
80. Bolletino della società med.-chir. di Pavia, 1890, p. 74.
81. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. 7, S. 606.
82. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64, S. 478.
83. Schmidts Jahrbücher, Bd. 256, S. 174.
84. Ann. Pasteur, 1891, Nr. 1.
85. Sem. méd., 1891, Nr. 32.
86. Riform. med., 1893, Nr. 165.
87. Ann. dell'istituto d'igiene di Roma, 1893, S. 117.
88. Hyg. Rundschau, 1893, Nr. 1.
89. Ann. Pasteur, 1892, Nr. 6.
90. Experiment. Untersuchungen über die Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilitätsschr., Marburg 1895.
91. Ann. Pasteur, 1891, Nr. 1.
92. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21.
93. Berl. klin. Wochenschr., 1890.
94. Vaccinazione e sieroterapia contro il tetano, Milano.
95. Le tétanos. Paris 1899.
96. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12.
97. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1901.
98. Wien. klin. Wochenschr., 1903.
99. Klin. Jahrb., Bd. 6.
100. Ann. Pasteur, 1898, Nr. 9.
101. Münch. med. Wochenschr., 1904, S. 737.
102. Arch. f. Hygiene, 1905.
103. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 39, S. 223.
104. Münch. med. Wochenschr., 1906, S. 2745.
105. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, S. 39.
106. Ueber die chemische Natur des Tetanustoxins.
107. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, S. 303.
108. Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 36.
109. Einführung in die Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin, Hirschwald, 1912.
110. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16.
111. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 41, S. 433.
112. Ann. Pasteur, T. 11, Nr. 1.
113. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 12.
114. Arch. f. experim. Pharm. u. Pathol., Supplementband, 1908.
115. Annales Pasteur, 1898, Nr. 4.
116. Arch. f. experim. Pharm. u. Pathol., Bd. 49.
117. Deutsche med. Wochenschr., 1900.
118. Ebenda, 1905.
119. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1899, Nr. 17.
120. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 8.
121. Ebenda, Nr. 25.
122. Riform. med., 1895, Nr. 177 u. 178.
123. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, Nr. 19.
124. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1899, Nr. 8.
125. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 40, S. 371.
126. Ebenda, Bd. 41, S. 834.
127. Beiträge für klin. Chirurgie, Bd. 9, 1892.
128. Arch. de phys., 1893.
129. Arch. f. experim. Pharm. u. Pathol., 1890, S. 432.
130. Fortschr. d. Med., 1898.
131. Pflügers Archiv, 1895.
132. Grenzgebiete der Medizin u. Chir., Bd. 3, H. 3 u. 4.
133. Annales Pasteur, 1903, p. 335.
134. Deutsche med. Wochenschr., 1908, S. 685.
135. Sammlung klin. Vorträge, Chir., Nr. 149/151. Barth, Leipzig.
136. Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 1.
137. Ebenda.

138. Fortschr. d. Med., 1897, Nr. 17.
139. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 166.
140. Annales Pasteur, 1898, Nr. 2.
141. Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 17.
142. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, S. 476.
143. Ann. Pasteur, 1903, p. 138.
144. Lehrb. der allgem. Therapie von Eulenburg & Samuel.
145. Beiträge zur experimentellen Therapie, H. 7.
146. Ann. Pasteur, Bd. 22, Nr. 4 und 8, 1898.
147. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, S. 371.
148. Ebenda, Bd. 50, S. 475.
149. Ebenda, Bd. 42, S. 371.
150. Neurolog. Centralbl., 1894, S. 900.
151. Ebenda und Fortschritte der Medizin, 1897.
152. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1896, Nr. 24.
153. Fortschritte der Medizin, 1898, Nr. 6.
154. Ebenda, Nr. 13.
155. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1898, Nr. 23.
156. Ebenda, 1897, p. 819.
157. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 4.
158. Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 12.
159. Danske Vidensk. Selsk. Forhandl., Nr. 5, S. 459.
160. Ebenda, 1899, p. 427.
161. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, S. 239.
162. Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 30.

Immunität.

163. Deutsche med. Wochenschr., 1890, S. 1113.
164. Die Blutserumtherapie, Leipzig, Thieme.
165. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, S. 45, 1892.
166. Ann. Pasteur, 1892, p. 224.
167. Münch. med. Wochenschr., 1898, Nr. 11 u. 12.
168. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 61, H. 3.
169. Ebenda, Ref., Bd. 46, S. 104.
170. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, S. 363.
171. Riforma med., 1893, p. 250.
172. Arch. f. experim. Pharm. u. Path., Suppl.-Bd. 1908, S. 355.
173. Riforma med., 1891, Nr. 183 u. 184.
174. Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 44 u. 46.
175. Münch. med. Wochenschr., 1893, Nr. 24 u. 25.
176. Fortschritte der Medizin, 1897, Nr. 17.
177. Riforma med., 1901.
178. Beiträge zur experimentellen Therapie, H. 7.
179. Biochem. Zeitschr., Bd. 17, S. 491; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, S. 522.
180. Fortschritte der Medizin, 1899, Nr. 21 u. 22.
181. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, S. 295.
182. Ebenda, Bd. 12.
183. Deutsche med. Wochenschr., 1892, S. 393.
184. Berl. klin. Wochenschr., 1901.
185. Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 27.
186. Ann. Pasteur, Bd. 7, 1893.
187. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19.
188. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, S. 104.
189. Experim. Studien zur Pathogenese und Serumtherapie des Tetanus. (Arb. aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern, 1909, H. 4.)

XII.

Rauschbrand*).

Von

weiland Prof. Dr. **Emanuel von Hibler.**

Mit 3 Tafeln.

Einleitung.

Geschichtliches über den Rauschbrand und dessen Erreger.

Die Rauschbranderkrankung mag, wenigstens in gewissen Ländern, den viehzuchttreibenden Völkern der frühesten Zeiten bekannt gewesen sein und bereits bei ihnen wegen ihrer auffälligen Krankheitserscheinungen und wegen ihres raschen Verlaufes als eine besondere Krankheitsform gegolten haben. Die ersten literarischen Mitteilungen, in denen der Rauschbrand als eine spezifische Krankheitsform hingestellt wird, sind nach Kitt im 18. Jahrhundert zu finden und stammen von Chabert (1782) und Boutrolle (1797). Die nähere Unterscheidung des Rauschbrandes von ähnlichen anderen Tierkrankheiten, insbesonders vom Milzbrand, wurde von Bollinger (1875) und Feser (1876) angebahnt und von Arloing, Cornevin & Thomas (1879—1887) weiter geführt und tiefer begründet.

Bollinger und Feser haben mit Hilfe des Mikroskopes den Erreger des Rauschbrandes entdeckt, ihn als einen anaëroben Spaltpilz erkannt und bereits auch (in immerhin überzeugender Weise) seine ätiologische Bedeutung für die Rauschbranderkrankung durch

---

*) Anm. d. Redaktion. Dieser Artikel ist die letzte Arbeit des durch einen beklagenswerten Tod, dem er im Berufe zum Opfer gefallen ist, leider zu früh entrissenen Forschers. Der Autor hatte es, einer Aufforderung der Redaktion folgend, übernommen, außer dem vorliegenden auch die Kapitel über Malignes Oedem und Gasbrand, soweit die menschliche Pathologie in Frage kommt, zu verfassen, wurde aber durch sein jähes Hinscheiden an der Ausarbeitung dieser beiden Beiträge, für die er schon die Tafeln und ihre Erklärungen fertiggestellt hatte, verhindert. Die Redaktion war deshalb genötigt, für die von weil. Prof. v. Hibler übernommenen Kapitel einen neuen Referenten zu suchen, der in der Person von Dr. v. Werdt, 1. Assistent am pathol.-anat. Institut der Universität Innsbruck gefunden wurde. Dr. v. W. hat die Aufgabe übernommen, auf Grund der einschlägigen Literatur die Kapitel Malignes Oedem und Gasbrand zu bearbeiten, wozu ihm auch die ausgezeichneten Tafeln von v. Hibler zur Verfügung gestellt wurden. Diese sind unter Beibehaltung der ihnen von ihrem Autor gegebenen Numerierung als Taf. XVIII, bzw. Taf. XIX samt ihren Tafelerklärungen diesem Kapitel ihres Autors mitangeschlossen.

Tierversuche nachzuweisen versucht. Tatsächlich gelang es ihnen, die Erkrankung auf gesunde Tiere zu übertragen, indem sie denselben bacillenhaltige Gewebs- und Flüssigkeitsteile von Rauschbrandtieren einimpften.

Weitergehende Kenntnisse über wichtige biologische und morphologische Eigenschaften der Rauschbrandbacillen brachten sodann die Studien von Arloing, Cornevin & Thomas, und diesen Forschern gelang, wenigstens innerhalb flüssiger Nährböden, auch bereits die Züchtung der Rauschbrandbacillen. Ungefähr um dieselbe Zeit (1884) versuchte auch Ehlers mit Erfolg die Kultur der Rauschbrandbacillen und kennzeichnete in eingehender und zutreffender Weise deren morphologische Eigentümlichkeiten. Zur Vervollständigung unserer Kenntnisse über die biologischen Eigentümlichkeiten des Rauschbranderregers trugen weiter hauptsächlich die Studien von Kitasato, Kitt, Leclainche & Vallée, vom Verfasser u. a. bei. Um die Züchtung der Rauschbrandbacillen zu sichern und zu erleichtern, haben Kitasato, Arloing, Cornevin & Thomas, Kitt, Verfasser, später auch Wrzosek u. a. die Benützung gewisser Nährsubstrate empfohlen.

Die methodisch exakte Isolierung der Rauschbrandbacillen auf dem Wege der Kolonienentwickelung innerhalb fester Nährböden (Agar und Gelatine) brachte als erster Kitasato (1889) zustande, später auch Sanfelice, Kitt u. a. Die ätiologische Bedeutung des eigenartigen Mikroben für die Rauschbranderkrankung wurde daraufhin durch erfolgreiche Infektionsversuche mit unbezweifelbaren Reinkulturen vollkommen einwandfrei sichergestellt.

Die damit eigentlich geklärte Frage der Spezifität der Rauschbrandbacillen ist dann später (1901—1903) von Schattenfroh & Grassberger aufgerollt worden. Diese Autoren vermeinten nämlich ein Uebergehen, eine Umwandlung (Denaturation) der Rauschbrandbacillen in unbewegliche Buttersäurebacillen bzw. in Fränkelsche Bacillen und umgekehrt, bei ihren Untersuchungen über Buttersäuregärung beobachtet und erwiesen zu haben. Das Unzutreffende dieser Behauptungen, sowohl ihrem Ursprung als auch ihrer Begründung nach, ist später vom Verfasser gekennzeichnet und aufgeklärt worden.

Die Pathologie des Rauschbrandes wurde außer durch Bollinger und Feser namentlich durch Arloing, Cornevin & Thomas, Kitt, Leclainche & Vallée u. a. erforscht. Treffliche Beschreibungen der Sektionsbefunde bei Rauschbrandtieren hat unter anderem Kitt veröffentlicht. Ueber die Verbreitung und Bekämpfung der Rauschbranderkrankung liegen eingehende Studien von Hess, Strebel, Nörgard, Kitt u. a. vor.

Die Schutzimpfung gegen Rauschbrand haben zuerst Arloing, Cornevin & Thomas, später Kitt, Leclainche & Vallée, Nörgaard, Kitasato u. a. versucht. Diese bestand in nichts anderem als in einer einmaligen oder wiederholten leichtgradigen künstlichen Infektion der Tiere mit Rauschbrand. Man erzielte derartige leichte Infektionen mittels Verimpfung von Rauschbrandkeimen, die durch Hitzeeinwirkung oder auf andere Weise abgeschwächt waren. Später erstrebten und erzielten Kitt, Leclainche & Vallée die Verhütung der Rauschbranderkrankung auch durch präventive Einverleibung von Immunsera, und in jüngster Zeit regte Kitt zur Erreichung noch

besserer Schutzwirkungen kombinierte Impfungen mit Immunserum und abgeschwächten Rauschbrandkeimen an.

I. Krankheitsverlauf und pathologische Anatomie des Rauschbrandes bei Versuchstieren.

Nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse spielt die Rauschbranderkrankung in der menschlichen Pathologie keine Rolle. Sie ist eine Erkrankung der Rinder. Beim Menschen konnte bisher kein Rauschbrandfall mit Sicherheit festgestellt werden. Die Möglichkeit einer derartigen Infektion unter außergewöhnlichen Umständen bleibt jedoch immerhin auch beim Menschen im Auge zu behalten.

In differentialdiagnostischer Hinsicht ist die Kenntnis der Rauschbranderkrankung und ihres Erregers auch selbständig und an sich in der menschlichen Pathologie von einiger Bedeutung. Hierauf wird später an einer anderen Stelle dieser Abhandlung in einem eigenen Absätze noch besonders eingegangen werden.

Unter den obwaltenden Verhältnissen ist man beim Studium der Rauschbranderkrankung genötigt, Rauschbranddistrikte aufzusuchen oder man bleibt auf Beobachtungen an Versuchstieren und auf die Erfahrungen der veterinären Pathologie angewiesen.

Ein besonders geeignetes Versuchstier, an dem man die Krankheitserscheinungen und Sektionsbefunde der Rauschbrandinfektion bestens studieren und kennen lernen kann, ist das Meerschweinchen. Es mögen daher die Verhältnisse bei dieser Tierart den Beschreibungen der Krankheitsbefunde zugrunde gelegt werden. Das Krankheitsbild und die Kadaverbefunde zeigen aber auch bei allen anderen rauschbrandempfänglichen Versuchstieren im wesentlichen dasselbe Gepräge. Abweichungen davon kommen nur selten und hauptsächlich bei gewissen Versuchstieren, wie beispielsweise bei Ratten zur Beobachtung und bestehen darin, daß die Rauschbrandbacillen die serösen Körperhöhlen weniger reichlich besiedeln und überhaupt in den Geweben spärlicher vorkommen.

Bei Meerschweinchen erzielt man tödlich verlaufende Rauschbrandinfektionen, wenn man ihnen z. B. pro 1000 g Körpergewicht 0,5—0,75 ccm Material aus einer Rauschbrandbacillenreinkultur mit Hirnbrei unter die Haut, oder noch besser in die Muskeln einspritzt. In dieser Weise infizierte Tiere zeigen häufig bereits nach 14 Stunden Krankheitszeichen; sie laufen nicht mehr umher, sträuben die Haare und nehmen wenig oder keine Nahrung zu sich. In den nächsten 6 Stunden entwickelt sich der Regel nach an der Impfstelle und in deren Umgebung eine entzündliche Anschwellung, die anfänglich stets weich und pastös ist und diese Beschaffenheit in der Regel auch später beibehält. Erfolgte die Impfung am Rücken, so bildet sich das entzündliche Infiltrat mit Vorliebe und rascher an den abhängigen Körperteilen als am Rücken selbst aus. In der Folge verbreitet sich die Anschwellung weiter auf die Nachbarschaft und nimmt besonders dort, wo sie Muskeln ergreift, bald emphysematöse Beschaffenheit an. In diesem Stadium gewahrt man beim Betasten und Drücken der Geschwulst mehr oder weniger deutliche Knistergeräusche. Alle diese Veränderungen bilden sich in einem Teil der Fälle bereits innerhalb 24—30, in anderen aber auch erst nach

48 Stunden aus. Ist es dazu gekommen, so zeigen die Tiere meist schon agonale Verfallszeichen, sie vermögen sich kaum mehr aufrecht zu erhalten, atmen schwer und verenden dann regelmäßig nach kurzer Zeit.

Die künstlichen Rauschbrandinfektionen können bei den Meerschweinchen mitunter aber auch in anderer, weniger erfolgreicher, atypischer Weise verlaufen. Es kommt vor, daß die Erkrankung auf die Bildung eines serösen Impfstelleninfiltrates sich beschränkt und die Tiere daraufhin alsbald wiederum genesen. In seltenen Fällen nimmt das Impfstelleninfiltrat aber auch zelligen Charakter an, worauf sich dann entweder Abszedierung und später Genesung oder aber ein mitunter selbst über Wochen sich hinziehendes Siechtum bei den Tieren einstellt.

Obduziert man in Fällen erfolgreicher, rasch verlaufener Infektionen die Kadaver der Versuchstiere, so findet man im Bereiche der Infektionsgeschwulst die Gewebe mehr oder weniger hochgradig ödematös und auch hämorrhagisch infiltriert. Die blutige Oedemflüssigkeit ist in der Subcutis meist in solcher Menge angehäuft, daß sie nach dem Einschneiden reichlich hervorquillt und spontan abfließt. In manchen Fällen durchsetzt das Oedem auch die Cutis und so stellt sich dann Haarlockerung und oberflächliches Nässen ein. Letztere Veränderung kann auch bereits zu Lebzeiten der Tiere auftreten. Die in den Bereich der Infektionsgeschwulst einbezogenen Muskeln findet man wohl stets mehr oder weniger auffällig und reichlich von Gasbläschen durchsetzt, ödematös und hämorrhagisch aufgelockert und von mürber, brüchiger Beschaffenheit. Die feuchten und blutig infiltrierten Muskeln können aber auch mitunter örtlich, besonders in der Nachbarschaft der Impfstoffablagerung, rotgraue oder rotgelbe, flüssigkeitsärmere Gewebsinseln einschließen. Hierbei handelt es sich wohl durchweg um frühzeitig, bereits am Beginne der Infektion unter dem Einfluß eines toxinreichen Impfstoffes entstandene Nekroseherde.

In den serösen Körperhöhlen, im Herzbeutel, in den Pleurasäcken sowie im Bauchraum finden sich in der Regel seröse, wasserhelle oder mehr minder mit Hämoglobin imbibierte Ergüsse, die infolge ihres reichen Eiweißgehaltes manchmal sogar gerinnungsfähig sind. Auch entzündliche Gefäßinjektionen kann man häufig an den serösen Häuten beobachten. Das Herz ist meist schlaff und erweitert; an der Leber und an den Nieren finden sich die Zeichen der Stauung. Die Lungen erscheinen aber der Regel nach anämisch, die Milz ist weder vergrößert, noch besonders blutreich.

II. Verbreitung, Morphologie und Biologie der Rauschbrandbacillen im Tierkörper.

Untersucht man Flüssigkeitsproben aus der Infektionsgeschwulst im hängenden Tropfen oder fertigt man davon gefärbte Deckgläschenausstrichpräparate an, so können sich je nach Umständen sehr auffällig verschiedene Mikrobenbefunde ergeben. Entstammt die Probe der Unterhautödemflüssigkeit, so gewahrt man darin nur die typischen Stäbchenformen der Rauschbrandbacillen. Bei diesen handelt es sich entweder um einzeln liegende oder zu Paaren zusammengeschlossene Stäbchen, deren Breite durchschnittlich 0,6 und deren

Länge 2 bzw. bei Paaren 3 μ beträgt; bei Untersuchung im hängenden Tropfen kann man in der Regel an einigen Bacillen oder Bacillenpaaren fortschreitende, schlängelnde Eigenbewegung bemerken. Wie anderwärts lassen die Bacillen auch in der Unterhautödemflüssigkeit nur eine schmale kapselähnliche Ektoplasmaschichte erkennen, die besonders deutlich an den mit Jodjodkalilösung aufgelegten Präparaten hervortritt. Dabei zeigen Rauschbrandbacillen des Unterhautödemsaftes der Regel nach keine Sporen und auch nicht bei Jodjodkalibehandlung sich braunrot oder blau färbende Granuloseflecken. Färbt man Präparate sorgfältig nach Gram, so halten die Rauschbrandbacillen den Anilinfarbstoff fest, sie erweisen sich also grampositiv.

Genau dasselbe Verhalten, sowohl in morphologischer als in biologischer und tinktorieller Beziehung zeigen auch die Rauschbrandbacillen, die man in den Flüssigkeiten und Belägen der serösen Höhlen bei der mikroskopischen Untersuchung vorfindet. (Siehe Tafel XVII, Fig. 1.) (Vgl. hiermit, bezüglich der Fränkelschen Bacillen, Taf. XVII, Fig. 10.)

Die Verschleppung der Rauschbrandbacillen in die serösen Körperhöhlen erfolgt in den vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung mit großer Regelmäßigkeit. Die dort angesiedelten Rauschbrandbacillen entbehren durchweg der Sporen, zeigen manchmal etwas größere Dimensionen als jene des Unterhautödemsaftes und man kann an ihnen auch häufiger und besser als an jenen Eigenbewegung beobachten. Im Gegensatz zu den Ghon-Sachsschen Bacillen — den Erregern einer gewissen Gasbrandform — und ebenso zu den Bacillen des eigentlichen malignen Oedems (Koch) finden sich die Rauschbrandbacillen in den Ergüssen und Wandbelägen der serösen Häute bloß in Paaren oder einzeln — höchst selten einmal zu 3 oder 4 zusammengekettet — vor. Dieses konstante und daher für die Differentialdiagnose wichtige Verhalten kommt nicht nur an Präparaten der Serosaflüssigkeiten im hängenden Tropfen zum Vorschein, sondern ergibt sich und läßt sich auch an gefärbten Abklatschpräparaten von den serösen Häuten nachweisen.

Untersucht man bei Rauschbrandversuchstieren Flüssigkeitsproben aus Muskelteilen des entzündlichen Anschwellungsgebietes mit dem Mikroskop, so zeigen sich neben typischen Stäbchenformen vorherrschend mehr oder weniger angeschwollene Mikrobenzellen, die Spindeln, Weberschiffchen oder Zitronen gleichen. Man kann bei Untersuchung im hängenden Tropfen auch an diesen mißstalteten Stäbchen oder Blähformen, wie ich sie kurz nenne, nicht selten Eigenbewegung wahrnehmen. Ein Teil dieser schließt ebenso wie manche nicht mißstaltete Bacillen Sporenanlagen oder fertige Sporen ein, die als mehr oder weniger glänzende ovoide Gebilde auffallen.

Legt man Ausstrichpräparate von Muskelsaft mit Jodjodkalilösung auf, so nehmen viele Mikrobenzellen, besonders aber die geblähten, in größerer oder geringerer Ausdehnung braunrote Färbung an. Dabei zeigen die betreffenden Stellen entweder körnige oder nahezu homogene Beschaffenheit. Die Rotfärbung hängt mit der Aufspeicherung einer Substanz im Plasma der Mikrobenzellen zusammen, die auf Jod wie eine Art der löslichen Stärke, die Erythrogranulose Brückes, reagiert. In dieser Substanz hat man nach der

Auffassung der Botaniker einen Reservestoff, und zwar Glykogen zu erblicken (Arthur Mayer).

Granuloseinfiltration kann mit Blähformenbildung in einer Mikrobenzelle zusammen bestehen. Es kommt aber auch jeder dieser Zustände für sich, ohne den anderen, zur Beobachtung. Die Granulose der im Muskel entwickelten Rauschbrandbacillen stammt wohl vom Zucker- bzw. Glykogengehalt des Muskelgewebes her. An eine andere Herkunft der Granulose läßt sich wenigstens nach Analogie mit dem Verhalten der Rauschbrandbacillen in kohlenhydrathaltigen und in kohlenhydratfreien Nährsubstraten nicht gut denken.

Außer im Muskel können die Rauschbrandbacillen auch noch in anderen Geweben und Organen granulosehaltig gefunden werden. Entscheidend ist in dieser Beziehung deren Kohlenhydratgehalt. So zeigen z. B. die Rauschbrandbacillen im Leberparenchym von spät nach dem Tode obduzierten Rauschbrandversuchstieren häufig reichliche Granulose.

Ausnahmsweise kann man auch in den Flüssigkeitsergüssen und an den Serosabelägen der Brust- und Bauchhöhle granulosebeladene Rauschbrandbacillen antreffen. Es ist dies dann der Fall, wenn serösen Häuten anliegende Muskeln infolge übermäßiger Gasbildung zerklüftet werden, bersten und nach Einreißen der Serosa ihre flüssigen Bestandteile in die betreffende Höhle ergießen. Unter diesen Umständen enthält die seröse Höhle dann die vorhin beschriebenen geblähten, bzw. auch granulosebeladenen Zellformen der Rauschbrandbacillen.

Abgesehen von den bereits genannten Geweben und Flüssigkeiten finden sich die Rauschbrandbacillen in den Leichen der Versuchstiere hauptsächlich noch in der Galle und im Blut, ferner in der Milz, im Gehirn und wohl auch anderorts. In diesen Flüssigkeiten und Organen sind jedoch die Rauschbrandbacillen durchaus nicht immer in solcher Zahl angehäuft, daß sie bereits bei mikroskopischer Untersuchung in vielen Exemplaren gefunden werden. Diese trifft noch am meisten bei der Gallenflüssigkeit, jedoch viel seltener beim Blut, bei der Milz und dem Gehirne zu. Zum Nachweis der Rauschbrandbacillen in den letztgenannten Flüssigkeiten und Organen muß man, um des Erfolges sicher zu sein, bereits das Kulturverfahren zu Hilfe nehmen.

III. Wachstumsbedingungen der Rauschbrandbacillen in Kulturen.

Die Vermehrung und Entwickelung des Rauschbrandbacillus läßt sich, da er ein obligat anaërober Mikrobe ist, im Kulturversuch nur bei Anwendung sauerstofffreier Nährsubstrate erzielen, oder genauer ausgedrückt, solcher Nährsubstrate, die keine oder nur unbeträchtliche Sauerstoffspannung besitzen. Das Maß des Wachstums, das Rauschbrandbacillen in Kulturen zeigen, ist sehr ungleich und hängt, abgesehen von der Lebensenergie der eingesäten Keime, in mehrfacher Beziehung von der Beschaffenheit der Nährsubstrate ab. Zunächst übt der Kohlenhydratgehalt der Nährböden nach Qualität und nach Quantität einen besonderen, fördernden Einfluß auf das Gedeihen der Rauschbrandbacillen aus. Von viel mehr ausschlaggebender Bedeutung sowohl für die Entwickelung der Rauschbrandbacillen

überhaupt, als für die Wachstumsenergie derselben im besonderen, ist jedoch der Alkaligehalt der Kultursubstrate, bzw. ihr davon abhängiger Reaktionszustand. Am günstigsten erweisen sich, wenigstens für das erste Anwachsen der Rauschbrandbacillen in Kulturen, Alkaligrade, die einem Sodagehalt von 0,125 Proz. über der Neutralitätsgrenze gleichkommen. Nicht ohne Bedeutung ist ferner der Eiweißgehalt und die Gegenwart eigenartiger Stoffe, die mit den als Nährzusätze verwendeten Organgeweben oder tierischen Flüssigkeiten in die Nährsubstrate hineingelangen. Hierbei hat man speziell auch an Substanzen von hohem Reduktionsvermögen, also an nach Art gewisser Zuckersorten wirkende Stoffe zu denken. Diese Stoffe sind aber labil, da bei längerem Stehen solche Nährböden ihre wachstumsfördernden Eigenschaften allmählich verlieren. Je nach dem Maße als derartige günstige oder ungünstige Verhältnisse in einem Nährsubstrat vorwalten, beschränkt sich weniger oder mehr das Wachstum eingesäter Rauschbrandbacillen oder kann es auch gänzlich unterbleiben. Es sei hier speziell angeführt, daß selbst tierische Flüssigkeiten, wie Transsudate, Blut und Blutserum, wenn sie nicht Kohlenhydrate enthalten, keine geeigneten Nährsubstrate für die Rauschbrandbacillen sind. Auch die meisten Milchsorten taugen nicht zur Züchtung der Rauschbrandbacillen. In den Serumnährböden hindert wahrscheinlich der starke Alkaligehalt die Rauschbrandbacillen an der Proliferation und zwingt sie zu rascher Versporung; und in der Milchkultur verkümmern sie auch später unter Granuloseinfiltration und Bildung von Blähformen.

Am meisten machen sich die angedeuteten Nährstoffmängel natürlich bei den Isolierungsversuchen mittels Kolonienentwickelung geltend. Speziell hierbei ergeben sich bei den Rauschbrandbacillen entschieden größere Schwierigkeiten und häufiger Mißerfolge als bei den meisten anderen pathogenen Anaëroben. Diese Tatsache drängte sich auch bereits seit langem den Untersuchern auf, die sich speziell mit der Isolierung der Rauschbrandbacillen befaßten und veranlaßte sie, den Schwierigkeiten durch Auswahl und Benutzung besonderer Nährsubstrate zu begegnen. So bediente sich beispielsweise Kitasato bei seinen Isolierungsversuchen hauptsächlich mit Meerschweinchenfleisch zubereiteter Agar- und Gelatinenährböden und der sogenannten Martinschen Bouillon bei Züchtung der Rauschbrandbacillen, und durch Kitt wurde (1902) festgestellt, daß in Bouillon, die mit frischem Blut oder mit Rohfleischstücken versetzt wird, und zwar auch ohne Anwendung der Wasserstoff- oder Pyrogallolmethode, die üppigsten Rauschbrandbacillenkulturen zu erhalten sind. Ich selbst habe mit größtem Erfolg Hirnbrei, wie für die Züchtung der übrigen Anaëroben, so insbesondere für die der Rauschbrandbacillen benützt. Speziell zum Zwecke der Isolierung der Rauschbrandbacillen bewährten sich mir an erster Stelle mit Hirnbreiwasser zubereitete Agar- und Gelatinenährböden. So gleichmäßig wie in diesen entwickelten sich aus eingesäten Rauschbrandkeimen verschiedenster Herkunft und Lebensenergie die Kolonien in keinem der anderen, z. B. mit Leber-, Milz- oder Muskelabkochungen zubereiteten festen Nährböden.

Ein zur Züchtung der Rauschbrandbacillen und auch der übrigen Anaëroben anwendbares Verfahren stellt ferner die in der Folge, nach dem vorerwähnten Verfahren Kitts, von Tarozzi, Wrzosek

und Harrass (1905 und 1906) beschriebene Anwendung gewöhnlicher Bouillon dar, in die kleine Stückchen frischer tierischer Organgewebe, beispielsweise von Leber, Milz, Lunge oder Muskeln versenkt sind.

Zur erfolgreichen Züchtung der Rauschbrandbacillen ist, namentlich bei Anwendung von Bouillon und anderen dünnflüssigen Nährsubstraten, die Verdrängung und Fernhaltung des Luftsauerstoffes durch besondere Mittel erfordert, sofern jene nicht, wie erwähnt, stark reduzierende Substanzen in Form zugesetzter frischer Organ- oder Gewebsstücke oder von Blut enthalten. Die Ausschließung des Sauerstoffes läßt sich auch bei den Rauschbrandbacillen mit der üblichen in jedem Lehrbuch der Bakteriologie (vgl. z. B. L. Heims Lehrbuch, 4. Auflage, 1911, S. 123 ff.) beschriebenen Pyrogallol-Methode oder mit anderen Mitteln, so mit dem Buchnerschen oder Hammerlschen Anaëroben-Verfahren erreichen. Im Glasblasen Geübte bedienen sich hierbei mit Vorteil und am einfachsten der Gasverdrängungsmethode unter Anwendung kleiner langhalsiger Kulturkölbchen, wie sie Verfasser angegeben und benützt hat.

Die Kolonienbildung zum Zwecke der Isolierung erreicht man beim Rauschbrandbacillus wohl in einfachster und sicherster Weise nach dem Hesseschen (Liboriusschen) Kulturverfahren, da in Agar- bzw. in Gelatinenährböden von ein oder mehr als 1 Proz. Zuckergehalt eingesäte Rauschbrandkeime bei entsprechender Verdünnung durchweg in der Tiefe gewöhnlicher Röhrchenkulturen zu getrennten Kolonien heranwachsen, wenn diese Nährböden in hoher Schichte (von 6 oder mehr cm) angewendet, unmittelbar vor dem Gebrauch $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde gekocht und nach der Impfung durch Abkühlen rasch zum Erstarren gebracht werden (vgl. Taf. XVII, Fig. 3).

Keiner Vorkehrungen zur Luftausschließung bedarf man gleichwie bei dem oben angeführten Verfahren Kitts auch bei Anwendung von Hirnbrei zur Züchtung der Rauschbrandbacillen. In diesem Nährsubstrat entwickeln und erhalten sich die Rauschbrandbacillen auch bei stetem Luftzutritt und selbst wenn es alt und abgestanden und unmittelbar vor der Impfung nicht aufgekocht wird. Bei Anwendung frisch hergestellter Tarozzischer, Wrzosekscher und Harrasscher Nährböden zur Züchtung der Rauschbrandbacillen sind Vorkehrungen für die Luftausschließung, wie schon erwähnt, gleichfalls unnötig.

IV. Morphologie und Biologie der Rauschbrandbacillen in Kulturen.

In gut entwickelten Traubenzucker-Agar-, -Serum oder -Transsudatkulturen bieten die Rauschbrandbacillen meist dieselben verschiedenen Wuchsformen dar wie im Muskelsaft bzw. auch im Inhalt und an den Belägen der serösen Häute von Versuchstieren oder von rauschbrandigen Rindern. Es finden sich darin typisch stäbchenförmige und geblähte, sporenfreie und sporenhältige Bakterienzellen nebeneinander vor (siehe Taf. XVII, Fig. 2). In der ersten Entwickelungszeit können auch Kulturen ausschließlich oder vorherrschend jene Stäbchenwuchsformen enthalten, die die Beläge und Ergüsse der serösen Höhlen zu zeigen pflegen. An diese erste Entwickelungszeit schließt sich in Kulturen mit kohlenhydrathaltigen Nährsubstraten stets ein Sta-

dium an, in dem mit Granulose infiltrierte und geblähte Zellformen in großer Menge produziert werden. Sporenhältige Stäbchen erscheinen in derartigen Kulturen in der Regel bereits reichlich in diesem Stadium und nehmen hauptsächlich gegen das Ende der Kulturentwickelung zu. Andere, von den Blähformen im Muskel verschiedene Mikrobenzellen werden auch in Kulturen nicht produziert.

Beim Vergleich mit anderen pathogenen Anaëroben tritt die Neigung der Rauschbrandbacillen, in Kulturen Erythro-Granulose, Blähformen und Sporen zu bilden, in einem Maße hervor, daß man diesen Umstand als einen Stützpunkt für die Differentialdiagnose zu verwerten berechtigt ist. (Vgl. hier bezüglich der Fränkelschen Bacillen Taf. XVII, Fig. 11.) Die Anlage und Vorliebe der Rauschbrandbacillen zur Sporen-, Granulose- und Blähformenbildung ist natürlich eine Species-Eigentümlichkeit derselben, die sich als solche der Erklärung entzieht. Andererseits läßt sich aber erkennen und durch Kulturversuche mit Nährböden von abgestuftem Alkali- und Kohlenhydratgehalt nachweisen, daß jene drei Vorgänge im wesentlichen vom Kohlenhydrat- und Alkaligehalt der Nährsubstrate bedingt und reguliert werden. Zunahme des Alkaligehaltes führt zur Steigerung der Blähformen- und Sporenbildung, zunehmender Kohlenhydratgehalt zu vermehrter Erythro-Granuloseproduktion.

In Rauschbrandbacillenkulturen mit kohlenhydrathaltigen Nährsubstraten ändert sich die Reaktion des Nährbodens mit der fortschreitenden Entwickelung. Es entstehen bei der Kohlenhydratzerlegung Säuren, diese binden allmählich alles freie Alkali, die Reaktion wird auf kurze Zeit neutral und schlägt dann ins Saure um. In der Folge steigt der Säuregrad nach Maßgabe der fortdauernden Säurebildung und erreicht am Schluß der Kulturentwickelung in der Regel eine beträchtliche Höhe. Bei Transsudatkulturen von 1 Proz. Traubenzuckergehalt können beispielsweise zur Neutralisation von 1 ccm ausgepreßter Flüssigkeit 8 ccm einer $^1/_{100}$ Normal-KHO erfordert sein.

Diesen Reaktionswechsel der Nährsubstrate begleiten unter anderen zwei auffällige Erscheinungen an den Rauschbrandbacillen, auf die hier kurz hingewiesen sei. Die eine davon besteht hauptsächlich in einer Gestaltsabänderung der Rauschbrandsporen. So lange in den Nährböden gut alkalische Reaktion erhalten bleibt, bilden die Rauschbrandbacillen reichlich und vorwiegend kurzelliptische Sporen, bei fortschreitender Alkaliabnahme und besonders bei Säureanhäufung produzieren sie hingegen langgestreckte, walzenförmige Sporen und deren Anzahl sinkt allmählich stärker. Die zweite mit dem Reaktionswechsel in den Nährsubstraten zusammenhängende Abänderung bezieht sich auf Schädigungen der Lebensfähigkeit bzw. auf die Vernichtung der Rauschbrandkeime. Entnimmt man Rauschbrandbacillenkulturen, die nach eingetretener Säuerung des Nährsubstrates, geschützt vor Austrocknung, bei Bruttemperatur belassen werden, in Intervallen von Tagen und Wochen Keimmaterial und sät es in Liboriusröhrchen aus, so entwickeln sich in denselben anfänglich noch viele, später allmählich weniger Kolonien, und zwar zunehmend mehr solche von kümmerlicher und atypischer Gestalt, bis schließlich z. B. bereits nach 3 Wochen, überhaupt keine Kolonien mehr aufsprießen. Die Kultur ist unter Auskeimen der Sporen und infolge Maceration der Vegetationsformen abgestorben. Dieser Vorgang spielt sich, wie bereits ge-

sagt, nur in feucht bleibenden Kulturen ab und verzögert sich um so mehr, bei je niedrigerer Temperatur die Kulturen gehalten werden. $^1/_4$, $^1/_2$ Jahr lang können bei Zimmertemperatur verweilende Rauschbrandbacillenkulturen überimpfbar bleiben, nach Jahr und Tag ist ihre Entwickelungsfähigkeit in der Regel erloschen. Eine Ausnahme von dieser Regel machen auf Hirnbrei angelegte Rauschbrandbacillenkulturen. In derartigen Kulturen erhalten sich die Rauschbrandkeime jahrelang entwickelungsfähig. Dies bringt wohl die besondere chemische Zusammensetzung dieses Nährbodens mit sich, indem sie einerseits stärkere Säureanhäufungen erschwert und andererseits wenigstens einem Teil der Keime, wahrscheinlich durch Myelinumhüllung, Schutz vor den Säureangriffen bietet und speziell den Sporen die Möglichkeit zum Auskeimen benimmt.

Ebensowenig wie in den Hirnbreikulturen verfallen die Sporen der Rauschbrandbacillen dem Untergang in allen solchen Kulturen, deren Nährsubstrate dauernd alkalische Reaktion beibehalten, mögen sie im übrigen wie immer beschaffen, arm oder reich an Kohlenhydraten sein. So liefern beispielsweise feucht erhaltene, zuckerfreie Transsudat- oder Serumkulturen der Rauschbrandbacillen — ähnlich wie getrocknetes Rauschbrandsporenmaterial — nach mehrjährigem Aufbewahren im Kühlen oder auch bei Zimmertemperatur meist noch lebensfähige Kulturen.

Im eingetrockneten Saft von Rauschbrandgeschwülsten, innerhalb getrockneter Muskeln von Rauschbrandtieren eingeschlossene und in Kulturen gereifte, an Seidenfäden angetrocknete Rauschbrandsporen erhalten sich jahrelang entwickelungsfähig; beispielsweise in getrockneten Muskeln von Rauschbrandtieren nach di Mattei und Kitt 10 Jahre, nach den jüngsten Erprobungen des Verfassers: 18 Jahre, und zwar nicht nur unter diesen Umständen, sondern auch wenn sie an Seidenfäden angetrocknet sind.

V. Kolonienformen der Rauschbrandbacillen in Agar- und Gelatineröhrchenkulturen.

Die in den verschiedenen Agar- und Gelatinenährböden aufsprießenden Rauschbrandbacillenkolonien können je nach Umständen ziemlich weitgehende Formverschiedenheiten zeigen. Diese hängen aller Erfahurng nach hauptsächlich mit der Ungleichheit des Wassergehaltes, der Reaktion sowie der chemischen Zusammensetzung der einzelnen Nährböden zusammen. Verwendet man zur Kolonienentwickelung frisch hergestellte Traubenzuckeragar- oder Gelatinenährböden von gewöhnlicher Beschaffenheit, so bilden, wie andere Anaëroben, darin auch die Rauschbrandbacillen annähernd gleichartige Kolonienformen. Diese Kolonienformen dürfen typische genannt werden zum Unterschied von den in anders beschaffenen Agar- und Gelatinenährböden aufsprießenden atypischen Kolonien.

In den Agar- und mehr noch in den Gelatinenährböden entwickeln sich, wie bereits erwähnt, keineswegs nach Aussaat jedes beliebigen Rauschbrandkulturmateriales Kolonien. Es ergeben sich vielmehr häufig Mißerfolge, und zwar manchmal selbst bei Verwendung von Rauschbrandkeimen aus frischen üppigen jungen Kulturen. Mit großer Regelmäßigkeit aber bilden z. B. aus eintägigen Hirnbreikulturen stammende Rauschbrandkeime sowohl in Agar- als in Gelatinenähr-

böden Kolonien. Am erfolgreichsten und besten geht die Kolonienbildung in diesen Nährböden dabei nach Aussaat der im Muskelsaft und in den serösen Ergüssen von Rauschbrandtieren erhaltenen Rauschbrandkeime von statten.

Die typischen, in der Tiefe von Agar-Röhrchenkulturen gewöhnlich entstehenden Rauschbrandbacillenkulturen besitzen ausgeprägte Linsenform und behalten diese geschlossene Gestalt auch bis zum Abschluß des Wachstums bei (s. Taf. XVII, Fig. 4 u. 5). Mitunter entwickeln sich jedoch Kolonien von klumpiger, maulbeerartiger Gestalt und unter anderen Umständen können linsenförmig angelegte Kolonien von einer oder mehreren Stellen der Oberfläche aus büschelige oder rankenartige Auswüchse treiben, die allmählich den linsenförmigen Kern mehr oder weniger umwachsen und verdecken. Derartige Formen bilden Uebergänge zu den eigentlich atypischen Rauschbrandbacillenkolonien der Agarkulturen. Letztere gleichen den Kolonien, die manche andere Anaëroben, wie beispielsweise die Bacillen des malignen Oedems, als typische Kolonienformen in den Agarnährböden zu bilden pflegen. Es handelt sich dabei um watteflockenartig begrenzte Häufchen oder Klümpchen, also um Bildungen mit zerschlissenen, tiefbuchtigen, unregelmäßigen Rändern. (Bezüglich der Fränkelschen Bacillen wären hier zu vergleichen Taf. XVII, Fig. 12 und 13.)

In den Tiefenschichten von Gelatine-Röhrchenkulturen heranwachsende typische Rauschbrandbacillenkolonien zeigen durchweg Kugelgestalt und sind nach Art von Kastanienschalen allseitig mit einer zierlichen radiärstrahligen Randzone versehen (s. Taf. XVII, Fig. 6). Schreitet die Gelatineverflüssigung, die sich im Bereiche einer jeden Kolonie früher oder später einstellt, sehr langsam fort, so bildet sich um die kompakte Kolonienvegetation ein heller, mehr minder breiter Saum, der aus verflüssigter Gelatine besteht. In solchen Fällen sehen die Rauschbrandbacillenkolonien den Froschlaichbläschen, wie Kitt bemerkt, nicht unähnlich (s. Taf. XVII, Fig. 7). Der strahilge Rand der Kolonie kann dabei entweder verschwinden oder, indem er an die Grenze der festen Gelatine vorgeschoben wird, auch erhalten bleiben (vgl. Taf. XVII, Fig. 8 u. 9). Die froschlaichähnlichen Kolonien sind bereits den atypischen Kolonienformen der Rauschbrandbacillen zuzurechnen; dies gilt besonders von jenen, die den Strahlenkranz an der Grenze der festen Gelatine verloren haben. Andere atypische Kolonienformen bilden die Rauschbrandbacillen in den Gelatinekulturen höchst selten. Hierher gehören langgestreckte Büschelformen, die manchmal anstatt kugeliger Kolonien aussprießen, jedoch in der Folge meist noch zu typischen Kugelformen anwachsen. (Bezüglich der Fränkelschen Bacillen vergleiche hier Taf. XVII, Fig. 14, 15 bzw. Fig. 16 u. 17 und deren Erklärung.)

VI. Wachstumseinwirkungen der Rauschbrandbacillen auf gewisse Nährsubstrate.

Wie andere Anaëroben so rufen auch die Rauschbrandbacillen bei ihrem Wachstum in vielen Nährsubstraten Veränderungen hervor, die einen eigenartigen Charakter zeigen und diesen bei Reinkulturen durchweg in gleicher Weise bewahren. Die von den Rauschbrandbacillen in gewissen Nährsubstraten bewirkten Veränderungen

sind konstant und durchgreifend von jenen verschieden, die andere Anaëroben bei ihrem Wachstum daran hervorbringen. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß es sich dabei um spezifische biochemische Leistungen der Rauschbrandbacillen handelt, und wenn gleich jede einzelne auch nicht einzig und allein nur die Rauschbrandbacillen auszeichnet, so bieten sie doch in ihrer Gesamtheit genommen Anhaltspunkte für die Species- und für die Differentialdiagnose dar. In dieser Beziehung verdienen besonders gewisse, anderen Anaëroben nicht eigentümliche Einwirkungen und Abänderungen Beachtung, die die Rauschbrandbacillen in Hirnbrei-, in Milch-, in Gelatine- und in Serumkulturen, mit oder ohne Kohlenhydratgehalt, hervorbringen. Es ist daher wohl am Platze, das Verhalten der Rauschbrandbacillen in diesen Nährsubstraten hier noch kurz zu besprechen.

In Hirnbreikulturen (2 Teile Hirnbrei und 1 Teil Wasser) bewirken die Rauschbrandbacillen meist derart lebhafte Gasbildung, daß die obersten Flüssigkeitsschichten ins Schäumen geraten. Der Hirnbrei wird dabei niemals geschwärzt und ebensowenig die flüssigen Kulturbestandteile. Diese nehmen fortschreitend stärker werdende sauere Reaktion an. Zur Neutralisation der angehäuften Säure sind häufig für 1 ccm Kulturflüssigkeit 8 ccm $^1/_{10}$-Normal-NaOH erfordert. In sterilisierter Milch gedeihen die Rauschbrandbacillen im Reinkulturzustand meist nur ganz kümmerlich. Mischt man jedoch mit dem Impfmateriale zugleich Blutflüssigkeit, Gewebsstückchen oder Gewebesäfte in einiger Menge bei, so wird das Wachstum kräftig und üppig. Ohne solche Beigaben und Zusätze mit Reinkulturmaterial angelegte Milchkulturen der Rauschbrandbacillen zeigen bei Brüttemperatur vor Ablauf des 2. Tages niemals Gerinnung der Milch; am 3., 4. oder 5. Tage gerinnt sie jedoch unter Ausscheidung des Kaseins in Form eines feinflockigen Kuchens.

Dabei wird, wie auch in der Folgezeit, relativ nur wenig Gas gebildet. Die spärlich aufsteigenden Gasbläschen durchfurchen zwar einigermaßen das Kaseingerinnsel, ballen und pressen es jedoch nicht, wie beispielsweise der Bac. phlegmones emphysematosae, zu einem schwammigen Klumpen zusammen und drängen es auch nicht wie dieser an die Oberfläche des ausgeschiedenen Serums empor.

In Gelatinekulturen bewirken die Rauschbrandbacillen Verflüssigung der Gelatine im Gegensatz zu einem vom Verfasser beschriebenen, ihnen sonst in vielen Beziehungen ähnlichen, pathogenen Anaëroben, sowie beispielsweise auch im Gegensatz zu dem nicht pathogenen Bac. amylobacter; die Gelatineverflüssigung schreitet nur in seltenen Fällen schnell vor. (Vergleiche dagegen bezüglich der Fränkelschen Bacillen Taf. XVII, Fig. 16 u. 17.)

In Kulturen mit koagulierten Serum-, Transsudat- oder Hühnereiweißnährböden bringen die Rauschbrandbacillen bei ihrer Entwickelung auch unter den strengsten anaëroben Bedingungen niemals Verflüssigung, d. h. Peptonisierung der Eiweißmassen zustande. Nur zu Schrumpfungen des Eiweißkuchens kommt es in den Kulturen mit wasserreichen Sorten derartiger Eiweißnährböden häufig. Die auf zunehmender Säureanhäufung beruhende Schrumpfung führt in solchen Fällen meist auch zur Ausscheidung reichlicher wässeriger Flüssigkeit. Hierbei kann sich mitunter das Eiweißkoagulum sogar von den Gefäßwänden ablösen und in die Flüssigkeit hineinsinken. Diese Vorgänge dürfen natürlich mit Verflüssigung der Eiweißkoagula als

Folge von Peptonisierung nicht verwechselt werden. Irgendwelche besondere Verfärbungen stellen sich bei der Wachstumseinwirkung der Rauschbrandbacillen in solchen Kulturen an den Eiweißkuchen nicht ein; niemals werden sie schwarz; in manchen Fällen blaßt ihre Naturfarbe ein wenig ab.

Flüssiges Serum und ebenso flüssiges Blut, selbst wenn es nach dem Vorgehen von Kitt zu Bouillon zugemischt wird, scheidet sich unter der Wachstumseinwirkung der Rauschbrandbacillen in Form flockiger, schwammiger oder kompakter Massen aus und wird in der Folge keinesfalls wieder gelöst.

Wie in Agar-, Gelatine-, Milch- und Hirnbrei-, so bilden die Rauschbrandbacillen auch in den Serumkulturen, gleich in Kulturen nach Tarozzi, eigentümliche Riechstoffe. Der Geruch der Rauschbrandbacillenkulturen ist säuerlich stechend, etwas scharf brenzlich niemals jedoch faulig. Rauschbrandiges Fleisch von Rindern gibt einen ähnlichen Geruch, der aber meist mit einem fadsüßlichen Nebengeruch verbunden ist. Verimpft man auf frische sterile Fleisch- oder Organstücke reines Rauschbrandbacillenkulturmaterial, so unterliegen dieselben keiner fauligen Zersetzung, die betreffenden Gewebsstücke nehmen nicht schwarze Färbung an, werden auch nicht zunderig erweicht oder halb peptonisiert wie bei Fäulnis.

VII. Resistenz der Rauschbrandsporen gegen thermische und chemische Einwirkungen.

Verschiedenatigen äußeren Einwirkungen setzen die Sporen der Rauschbrandbacillen im Vergleich mit anderen pathogenen Anaëroben gerade keinen besonders großen Widerstand entgegen. Nur Kälteeinwirkung vertragen sie gleich den Sporen und auch den Vegetationsformen der meisten anderen Spaltpilze ohne besondere Schädigung, selbst wenn die Temperatur, wie z. B. bei den Versuchen von Arloing, Cornevin und Thomas, auf -130^0 C sinkt.

Wirkt Hitze auf die Rauschbrandsporen ein, so richtet sich die Schädigung im wesentlichen nach dem Grade und der Dauer ihrer Einwirkung. Dabei kann jedoch eine ganze Reihe von Umständen einen modifizierenden Einfluß ausüben. Es ist nicht gleichgültig, ob die Sporen frei oder eingeschlossen in Gewebe, Nährstoffmassen, Fett, Watte, verschiedenartigen Glasgefäßen etc. der Hitzeeinwirkung ausgesetzt sind. Alle Umhüllungen der genannten Art bedingen während der ersten Zeit der Erwärmung ein mehr oder weniger verzögertes und schwächeres Betroffenwerden der Sporen von der einwirkenden Hitze. Sie hindern die Erwärmung der Sporen je nach ihrer Masse und chemischen Beschaffenheit in sehr verschiedenem Maße, sie vorenthalten ihnen von der einwirkenden Wärme so viele Einheiten als sie zu ihrer eigenen Durchwärmung brauchen. Die Sporen erfahren eine dementsprechend geringere Schädigung.

Ferner ist es für das Maß der Sporenschädigung nicht gleichgültig, ob die Sporen und insbesondere ihr Umhüllungsmaterial in feuchtem oder in trockenem Zustande und ebensowenig, ob trockene oder feuchte Wärme auf sie einwirkt. Trockene Wärme bestimmten Grades und von bestimmter Einwirkungsdauer schädigt durchweg die Sporen in geringerem Maße, als gleich lange Einwirkung feuchter

Wärme desselben Grades, namentlich in Form von strömendem Wasserdampf.

Nicht gleichgültig für die Schwere der Sporenschädigung durch Hitzeeinwirkung ist endlich auch noch der Reaktionszustand des unmittelbaren Umhüllungsmateriales oder des Suspensionsmittels der Sporen. Reagiert dieses stärker sauer, so erlischt unter im übrigen gleichen Umständen nach den Erfahrungen des Verfassers erheblich früher die Keimfähigkeit der Rauschbrandsporen als bei gut alkalischer Reaktion des Suspensionsmittels.

Die Kenntnis und Feststellung der wahren Widerstandsfähigkeit wie anderer so auch der Rauschbrandsporen erfordert die Berücksichtigung aller dieser Umstände. Sie alle wird man gelegentlich in Anschlag bringen müssen, wenn man die Abweichungen und Widersprüche in den bisherigen Literaturangaben begreifen und erklären will.

Die Widerstandsfähigkeit der Rauschbrandsporen gegen Hitzeeinwirkungen hat zuerst Kitasato geprüft und gefunden, daß sie bei 100° C im Dampfapparat innerhalb 5 Minuten abgetötet werden, hingegen einstündiges Erhitzen bei 80° C überleben. Rauschbrandsporen aus 4 Tage alten Bouillonkulturen werden nach Leclainche & Vallée durch Hitze von 100° C in wenigen Minuten zerstört, während zweistündiges Erhitzen bei 80° C ihre Lebenskraft unberührt läßt. Verfasser prüfte bei 8 Rauschbrandbacillenstämmen die Widerstandskraft ihrer in Hirnbrei- und Agarkulturen gebildeten Sporen gegen die Einwirkung strömenden Wasserdampfes von 97 bis 98° C, wobei die Sporen verteilt in Hirnbrei innerhalb gewöhnlicher Kulturröhrchen erhitzt wurden und fand, daß bei mehr als 6 Minuten langer Einwirkung dieser Temperatur die Sporen regelmäßig ihre Entwickelungsfähigkeit einbüßen, während sie fünf-, und auch noch sechsminutenlanges Erhitzen ebenso regelmäßig überleben. Unter analogen Umständen ging bei Versuchen des Verfassers die Lebensfähigkeit solcher Rauschbrandsporen auch nicht verloren, wenn sie 12 Stunden im Trockenschrank bei 68—70° C erwärmt wurden. Ferner überlebten Rauschbrandsporen aus 2 Tage alten Hirnbreikulturen 2-stündiges Verweilen in der Trockenkammer bei 78—80° C, wenn sie suspendiert in der Kulturflüssigkeit und innerhalb 2 mm weiter, zugeschmolzener Glaskapillarröhrchen dieser Temperatur ausgesetzt wurden; bei mehr als 2-stündigem Erhitzen starben sie unter diesen Umständen regelmäßig ab.

Im Vergleich mit den angeführten fallen die ungleich größeren Zeitmaße auf, die Arloing, Cornevin & Thomas bzw. di Mattei und Kitt bei Prüfung der Resistenz frischen bzw. getrockneten sporenhältigen Rauschbrandvirus gegenüber der Einwirkung kochenden Wassers oder strömenden Wasserdampfes gefunden haben, indem für ersteres 2 bis 30 Minuten, für letzteres 2, ja 5 bis 6 Stunden angegeben werden. Wenn es sich in den betreffenden Fällen bei den überlebenden Sporen tatsächlich um Rauschbrandkeime gehandelt hat, wird man zur Erklärung jener Befunde wohl annehmen müssen, daß bei den Versuchen Umstände vorlagen, die eine vollständige und gleichmäßige Durchwärmung des Hüllmateriales sowie der Sporen und insbesondere auch das Eindringen des Wasserdampfes in diese hinderten. Die Annahme, daß den im Tierkörper innerhalb der Muskel gebildeten Sporen etwa eine besondere, um so viel höhere Widerstandskraft zu eigen wäre, läßt sich nach den Erfahrungen und speziellen

Erprobungen des Verfassers nicht aufrecht erhalten. In Kulturen kommen zwar je nach Verschiedenheit ihres Alters, ihrer Reaktion und ihrer Nährstoffzusammensetzung Schwankungen in der Hitzeresistenz der Rauschbrandsporen vor, jedoch halten sich diese in sehr engen Grenzen und tendieren zur Verminderung, nicht zur Steigerung der Resistenz.

Wird getrocknetes Rauschbrandsporenmaterial trockener Hitze ausgesetzt, so vermögen selbst 100° C übersteigende Temperaturen bei lang andauernder Einwirkung ihm die Keimfähigkeit nicht zu nehmen. Nach Kitt überleben Rauschbrandsporen unter diesen Umständen 7-stündiges Erhitzen bei 104° C, während im Autoklaven getrocknetes Sporenmaterial bei dieser Temperatur schon in 10 Minuten seine Lebensfähigkeit verliert.

Die Einwirkung chemischer Agentien auf die Rauschbrandsporen ist bereits von Kitasato, Arloing, Cornevin & Thomas und später insbesondere von di Mattei studiert worden. Die Resistenz der Rauschbrandsporen gegen die Einwirkung desinfizierender Flüssigkeiten von bestimmter Konzentration findet gleichfalls in der zur Sporenvernichtung nötigen Einwirkungsdauer ihren natürlichen Ausdruck. Ihre genaue Bestimmung erfordert in gleicher Weise wie die der Resistenz der Rauschbrandsporen gegen Hitzeeinwirkung Rücksichtnahme auf eine Reihe von Umständen. Da diese keine anderen als die dort bereits angeführten sind, kann hier der Hinweis darauf genügen. Jedenfalls kann man ihrer bei Erklärung einschlägiger abweichender Literaturangaben nicht entraten, wie bereits die folgenden beispielsweisen Anführungen ergeben.

Kitasato stellte fest, daß 5-proz. Karbolsäure Rauschbrandsporen erst nach 10-stündiger Einwirkung vernichtet. Nach Versuchen von Arloing, Cornevin & Thomas sterben unter der Einwirkung 2-proz. Karbolsäurelösung Rauschbrandsporen nach 8 bzw. 15—20 Stunden, je nachdem es sich um frisches oder um getrocknetes Virus handelt. di Mattei erprobte, wie Kitt mitteilt, die Resistenz der Rauschbrandsporen gegen Karbolsäure und Sublimat, und zwar in der Weise, daß er je 1 g pulverisiertes Fleisch oder Kultur in den verschiedenen Lösungen fein verteilte und nach 5, 15, 20 etc. Minuten bis 48 Stunden langem Stehenlassen die Emulsionen verimpfte. Hierbei ergab sich eine Vernichtung des Virus bei Anwendung von Sublimat 2:1000 nach 10 Minuten (Kulturen), nach 30 Minuten (frisches Fleisch), nach 60 Minuten (getrocknetes Fleisch); 1:1000 nach 15 Minuten (Kulturen), 60 Minuten (frisches Fleisch), 2 Stunden (getrocknetes Fleisch). Frisches und getrocknetes Fleisch, das 12 Stunden in 1:5000 Sublimatlösung gelegen hatte, war noch virulent. In Karbolsäure 1:100 blieben Kulturen 12 Stunden, frisches Fleisch 18—24 Stunden, getrocknetes Fleisch 48 Stunden wirkungsfähig. 10-proz. Karbollösung vernichtete Kulturen in 15 Minuten, frisches Fleisch in 30 Minuten, getrocknetes Fleisch in 2 Stunden.

VIII. Nachweis und Isolierung der Rauschbrandbacillen aus Leichenteilen.

Die zum sicheren Nachweis der Rauschbrandbacillen erforderliche Reinkultur derselben läßt sich je nach Umständen nicht auf allen gangbaren Wegen gleich leicht und rasch erreichen. Unter gewissen

Umständen wird man sich ohne weiteres des Kolonienentwickelungsverfahrens unter Benützung von Agar- oder Gelatinenährböden mit gutem Erfolg bedienen können. Die Anwendung dieses Verfahrens empfiehlt sich z. B. in Fällen, bei denen es sich um den Nachweis der Rauschbrandbacillen in frischen Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten von fraglichen Rauschbrandtieren handelt. Soferne die ganzen Kadaver vorliegen, wählt man hierbei von jenen Organen und Flüssigkeiten Material zum Kulturnachweise der Rauschbrandbacillen aus, in denen die Rauschbrandbacillen erfahrungsgemäß am reichlichsten angesiedelt zu sein pflegen. Den vorausgegangenen Erörterungen zufolge eignen sich also dazu vor allem Muskel- sowie Unterhautödemsaft, die Ergüsse der serösen Körperhöhlen, ferner Galle, Blutflüssigkeit etc. Zur Erzielung gut getrennter Kolonien müssen natürlich diese Materialien, je nach ihrem Keimreichtum, in verschieden abgestuften Mengen bzw. Verdünnungen in Kulturröhrchen verteilt werden. Enthalten Flüssigkeiten oder Organsäfte einer Rauschbrandleiche ausnahmsweise nur vereinzelte Keime, so bringt man dieselben zweckmäßig zuerst in einer Hirnbreikultur zur Vermehrung und sät nach erfolgter Anreicherung davon Keimmaterial behufs Kolonienentwickelung in Agar- oder Gelatineröhrchen aus.

Das Verfahren der direkten Kolonienentwickelung führt wohl durchweg in jenen Fällen zum Ziele, bei welchen die Rauschbrandbacillen im Untersuchungsmateriale anderen Spaltpilzen gegenüber an Zahl vorherrschen. Enthält jedoch das Untersuchungsmaterial neben den Rauschbrandbacillen in sehr großer Ueberzahl andere Spaltpilze, wie dies bei Mischinfektionen, bei faulenden Kadavern oder bei sonstigen Verunreinigungen häufig der Fall ist, so kann dieses Isolierungsverfahren sich als unzulänglich erweisen und wenigstens in der Hand des wenig Erfahrenen und speziell im Impfkapillarröhrchengebrauch Ungeübten versagen. Unter diesen Umständen findet man nämlich die wenigen aufsprießenden Rauschbrandbacillenkolonien manchmal überhaupt nicht, man kann sie von den Kolonien der Begleitbacillen nicht unterscheiden, oder vermag infolge ihrer ungünstigen Lagerung in den Röhrchen, oder ihrer zu geringen Abstände von anderen Kolonien, keine reinen Abimpfungen davon zu gewinnen. In solchen Fällen greift man dann mit Vorteil zu einem anderen Verfahren, das im wesentlichen auf Anreicherung und Versporung der Rauschbrandbacillen in einer Hirnbreimischkultur und auf nachträglicher Vernichtung der Begleitbakterien durch Erhitzen bzw. Ausscheidung derselben auf anderen Wegen beruht.

Das Anwachsen und die rasche Versporung der Rauschbrandbacillen erzielt man nach Erprobungen des Verfassers am besten bei Anwendung von Hirnbrei als Nährsubstrat, und zwar beides unter Einem und unter den Verhältnissen der verschiedensten Bakterienmischungen.

Zur Ausscheidung der Begleitbakterien überträgt man aus der 1—2 Tage alt gewordenen Mischkultur, nachdem man sich davon überzeugt, daß sie bereits gereifte Sporen enthält, Material in mehrere Hirnbreiröhrchen und setzt diese dann einzeln, entweder im Kochschen Dampfapparat 4, 5, 6, bzw. 7 Minuten dem strömenden Wasserdampf von 97—98° C oder im Wasserbade bzw. Trockenschrank $^1/_2$, 1, $1^1/_2$, 2 Stunden bzw. darüber 80-grädiger Hitze aus.

Die betreffenden Erhitzungen überleben die Rauschbrandsporen, wie bereits früher des Näheren dargelegt wurde. Aus den keimfähig gebliebenen Sporen kann man dann bei Brüttemperatur die neue Rauschbrandbacillengeneration sich entwickeln lassen. Unter günstigen Verhältnissen sind diese Kulturen, namentlich die aus den längst erhitzten, bereits Rauschbrandbacillenreinkulturen, nämlich wenn in den betreffenden Röhrchen überhaupt keine Sporen anderer Spaltpilze zugegen waren oder nur solche von geringerer Hitzebeständigkeit als die Rauschbrandsporen. Verfasser gewann mittels dieses Verfahrens einen großen Teil seiner Rauschbrandbacillenreinkulturen.

Ueberlebten außer den Rauschbrandkeimen auch Sporen anderer Spaltpilze die Erhitzung, so bleibt noch übrig, die Trennung der Rauschbrandbacillen von diesen durchzuführen. Diese Trennung wird in vielen Fällen durch den Umstand sehr erleichtert, daß die Rauschbrandsporen in viel kürzerer Zeit, also auch viel früher als die anderer Spaltpilze auskeimen. In der ersten Entwickelungszeit werden demzufolge die Rauschbrandbacillen in jenen Mischkulturen ganz vorherrschen oder sogar fast ausschließlich vorhanden sein. Es ist somit zu dieser Zeit die Möglichkeit gegeben, die Rauschbrandbacillen in gewöhnlicher Weise auf dem Wege der Kolonienentwickelung reinzuzüchten. Man braucht nur in dieser frühen Entwickelungsperiode, also etwa um die 16.—20. Entwickelungsstunde, aus einer solchen Kultur Bacillenmaterial in genügend weitgehenden Verdünnungen in Agarröhrchen auszusäen und die Kolonienbildung abzuwarten.

Größere Schwierigkeiten bietet die Trennung der Rauschbrandkeime von solchen hitzeresistenten Spaltpilzsporen, denen eine gleiche oder noch kleinere Sporenkeimzeitdauer als den Rauschbrandbacillen eigentümlich ist. In solchen Fällen ist auch dieses kombinierte Isolierungsverfahren zur Reinzüchtung der Rauschbrandbacillen für sich allein unzulänglich, und man wird genötigt, nach weiteren Hilfsmitteln auszugreifen. Als solche kommen vor allem in Betracht: Tierinfektionen mit den betreffenden Mischkulturen, da auf diesem Wege insbesondere alle bloß saprophytischen Begleitbakterien sich leicht ausscheiden lassen, und in gewissen Fällen: Aussaat des Mischkulturmateriales in Hirnbrei bzw. in Milch, da in diesen Nährsubstraten wohl die Rauschbrandbacillen, nicht jedoch bestimmte Begleitbakterien, wie z. B. die Fränkelschen Bacillen, zu versporen pflegen. In diesem Falle vernichtet man die nichtversporten Begleitbakterien durch relative Sterilisierung und behält so die Rauschbrandsporen im Reinzustande zurück.

Noch ist darauf hinzuweisen, daß speziell auch die Auswahl geeigneten Untersuchungsmateriales ein besonderes Mittel bildet, um bei Anwendung des eben besprochenen Isolierungsverfahrens den Nachweis und die Reinzüchtung der Rauschbrandbacillen aus den Geweben, Organen und Flüssigkeiten zu sichern und zu erleichtern. Dies gilt insbesondere für jene Fälle, in denen Rauschbrandtierkadaver vorliegen, die nach erfolgtem Tode lange in warmer Umgebung verweilten und bereits in Fäulnis übergegangen oder sonst stark verunreinigt sind. Es läßt sich hierbei die Tatsache verwerten, daß gewisse Flüssigkeiten und Körperteile durch ihre Lage oder ihre besondere Beschaffenheit mehr und längere Zeit hindurch als andere vor Spaltpilzzuwanderung geschützt bleiben. Bei faulenden Kadavern wird beispielsweise die in der Gallenblase enthaltene Galle

am spätesten von Bakterien besiedelt; einigermaßen länger verschont vor sekundären Bakterienansiedelungen bleiben auch wohl meist die Bereiche des Schädelinnern, die der serösen Höhlen des Brustraumes, die Hoden und ihr Scheidensack. Wegen des hohen Druckes, der im Innern der emphysematös gewordenen Infektionsgeschwülste herrscht, und wohl auch aus anderen Gründen erhalten sich speziell auch bei Rauschbrandkadavern innerhalb der spezifischen Anschwellungen die Rauschbrandbacillen lange Zeit hindurch in relativ reinem Zustande. Infolge des innigen Kontaktes, in dem Leber und Zwerchfell miteinander stehen, bleibt insbesondere auch die dünne Flüssigkeitsschicht dieses Bereiches lange Zeit vor sekundären Bakterienansiedelungen verschont. In Fällen des geforderten Nachweises der Rauschbrandbacillen bei bereits faulenden Kadavern wird man sich also bei Auswahl des bakteriologischen Untersuchungsmateriales von diesen Gesichtspunkten leiten lassen, nicht nur um die Chancen für den erfolgreichen Nachweis zu vermehren, sondern auch um die Untersuchung an sich zu vereinfachen und zu erleichtern.

IX. Rauschbrandempfängliche Tiere und Bedingungen des Infektionserfolges.

Wie bereits erwähnt, erkranken spontan an Rauschbrand vorwiegend junge Rinder und hauptsächlich zur Sommerszeit und nur in sogenannten Rauschbranddistrikten, wenn sie auf ihren Weidegängen gewisse von Rauschbrandbacillen besiedelte Terraingebiete häufig besuchen. Die Rauschbrandbacillen scheinen hauptsächlich an übermäßig feuchten Stellen der Weideplätze, in Sumpfgebieten und in der Nähe von Wasserläufen in der Erde zu leben und dort sehr verbreitet zu sein. Auf welche Weise sie vorwaltend in den Körper der Tiere gelangen, ist nicht völlig aufgeklärt, wahrscheinlich vermitteln kleine Wunden und Verletzungen ihr Eindringen. Mit der Nahrungsaufnahme hängt die Infektion nicht zusammen.

Bei anderen Tieren kommen Rauschbranderkrankungen nur selten und ausnahmsweise vor. Marek beobachtete angeblich Rauschbrand bei Schweinen und Arloing, Cornevin & Thomas einmal bei einem Füllen, das sich auf Weide befand. Durch Verimpfung von rauschbrandbacillenhaltigen Gewebsflüssigkeiten verendeter Rauschbrandtiere oder von Reinkulturmaterial kann man die Rauschbranderkrankung auf Schafe und Ziegen übertragen, wie zuerst Bollinger und Feser sowie Arloing, Cornevin & Thomas und später neben anderen Kitt festgestellt haben. Von gewöhnlichen Versuchstieren gelten wohl allgemein Meerschweinchen als leicht, Kaninchen, weiße Mäuse und weiße Ratten als schwer infizierbar, und als unempfindlich: Pferde, Esel, Hunde, Katzen, Enten und Hühner. Tauben, die in der Regel zu den immunen Tieren gerechnet werden, vermochte Kitt tödlich zu infizieren. Verfasser erzielte gelegentlich seiner Untersuchungen außer bei Meerschweinchen auch bei Kaninchen, weißen Mäusen, weißen Ratten und Sperlingen, niemals jedoch bei Wanderratten durch Verimpfung von Rauschbrandbacillenreinkultur tödlich verlaufende Rauschbrandinfektionen.

Wie die meisten Untersucher, so Arloing, Cornevin & Thomas, Kitt, Leclainche & Vallée, mitteilen, erzielt man bei den verschiedensten Tieren auf künstlichem Wege am sichersten Rausch-

brandinfektionen, wenn man denselben bacillenhaltige Gewebsflüssigkeiten frisch verendeter Rauschbrandtiere unter die Haut oder noch besser in die Muskeln einspritzt. Nichtsdestoweniger gelingt es aber auch mit Keimmaterial aus den verschiedensten Rauschbrandbacillenkulturen, gewöhnliche Versuchstiere tödlich zu infizieren. Arloing, Cornevin & Thomas benützten mit großem Erfolg Kulturen mit Martinscher Bouillon, Kitt rühmt besonders die Wirksamkeit der mit Blutbouillon erzielten Rauschbrandbacillenkulturen. Dem Verfasser hat sich bei seinen Impfversuchen Material aus Rauschbrandreinkulturen mit Hirnbrei weitaus am besten bewährt. Bei Verwendung dieses Impfmateriales verschlägt es hinsichtlich des Erfolges auch nichts, ob es beispielsweise aus 30-stündigen, oder aus viele Tage, Wochen, ja selbst Monate alten Kulturen stammt, was nicht bei jedem beliebigen Kulturmateriale zutrifft, und es genügen davon durchschnittlich 0,5—0,75 ccm pro 1000 g Körpergewicht, um bei Meerschweinchen — intramuskulär oder subkutan eingeimpft — tödlich verlaufende Rauschbrandinfektionen zu erzeugen. Bei weißen Ratten ist zur erfolgreichen Infektion davon in der Regel 1 ccm pro 500 g Körpergewicht und bei Kaninchen sind 1,5—2 ccm pro 1000 g Körpergewicht erfordert. Am sichersten infiziert man Kaninchen, wie bereits angeführt worden ist, durch Impfung mit Unterhautödem- oder Muskelsaft frisch verendeter Rauschbrandtiere; von solchem, z. B. Meerschweinchenleichen entnommenen Impfmateriale genügten bei intramuskulärer Einimpfung 0,5—1 ccm pro 1000 g Körpergewicht. Außer den genannten und anderen Impfmaterialverschiedenheiten, worunter der Toxingehalt kulturwüchsiger Impfstoffe und die bei einzelnen Rauschbrandstämmen an sich ungleiche Lebensenergie von Belang sind, beeinflussen auch noch einige Umstände auf Seite der Versuchstiere den Impferfolg. Vor allem ist es nicht gleichgültig, in welche Gewebe das Infektionsmaterial abgelagert wird. Bei Einführung des Rauschbrandimpfstoffes in Muskelgewebe erfolgt die Infektion sicherer und kommt in der Regel auch früher zum Ausbruch als bei Einführung in das Unterhautzellgewebe. Impft man Rauschbrandkulturmaterial unmittelbar in die Blutbahnen ein, so stellt sich nur in Ausnahmefällen und hauptsächlich nur nach Einbringung sehr großer Impfstoffmengen eine tödlich verlaufende Rauschbranderkrankung ein. Unter diesen Umständen werden die eingeimpften Rauschbrandkeime im Blut verteilt, lose, ja großenteils einzeln im ganzen Körper aufgeschwemmt und unterliegen daher sehr leicht der vernichtenden Einwirkung der Schutzkräfte des Organismus. Nach den Feststellungen von Arloing, Cornevin & Thomas haben intravenöse Impfungen auch bei den größten Versuchstieren, den Rindern, keine andere Wirkung im Gefolge. In ähnlicher Weise bleibt auch in den serösen Körperhöhlen eingeführtes Rauschbrandimpfmaterial meist wirkungslos, da es auch hier der Einwirkung der bakteriziden Lymphflüssigkeit und der Leukocyten mehr als anderorts preisgegeben ist und daher alsbald vernichtet wird. In den serösen Höhlen entgehen die Rauschbrandkeime, wie viele andere Mikroben, nur dann der Zerstörung, wenn sie durch miteingeführte feste Körper, insbesondere durch Nährsubstratbestandteile oder durch Toxine, also auf mechanische oder chemische Weise, vor Phagocytose und vor den Angriffen der bakteriziden Körperflüssigkeiten unmittelbar oder mittelbar geschützt bleiben.

An dieser Stelle ist auch der fördernden Einwirkung der Milchsäure auf das Zustandekommen von Rauschbrandinfektionen zu gedenken. Verbindet man Rauschbrandkeimimpfungen mit Milchsäureeinspritzungen, so wirkt dabei die Milchsäure ähnlich wie die Toxine kulturwüchsiger Rauschbrandimpfstoffe; sie behindert die Phagocytose und schädigt die Widerstandskraft der Gewebe, sofern sie dieselben nicht gar ertötet, und erleichtert so den Rauschbrandbacillen die Ansiedelung und Weiterverbreitung (Propagation). Miteinführung von 10—20-proz. Milchsäure hat sich als das beste Mittel bewährt, um auch mit sehr abgeschwächten Rauschbrandkeimen bei empfänglichen Tieren noch Impferfolge zu erzielen.

Im Bereiche gewisser Körperteile können Impfungen noch aus anderen als den bisher angeführten Gründen ungewöhnliche Folgen haben und speziell Beeinträchtigungen ihrer Wirksamkeit erleiden. Solche Körperteile sind z. B. Ohr und Schweif der Rinder, wie namentlich die bei Rauschbrandschutzimpfungen gemachten Erfahrungen gelehrt haben. Arloing, Cornevin & Thomas fanden, daß im allgemeinen Rauschbrandinfektionen am Rinderschwanz um so seltener zu Allgemeininfektionen führen und so beschränktere Lokalreaktionen hervorrufen, je mehr die Impfstelle von der Schwanzwurzel ab und gegen die Schwanzquaste hin verlegt wird. Dabei beeinträchtigt dauernde Abkühlung des geimpften Schwanzteiles — durch Umhüllung mit Eisbeutel — noch weiter das Zustandekommen von Allgemeininfektionen und verringert, ja unterdrückt oft auch gänzlich die lokale Reaktion. Im Gegensatze hierzu begünstigt Wärmezufuhr, ja schon die Behinderung der spontanen Abkühlung des geimpften Schwanzteiles — durch Umwickelung mit Tüchern — den Ausbruch der Allgemeininfektion oder verstärkt und vergrößert zum mindesten die örtliche Reaktion. Die angeführten, bei Wahl des Rinderschweifes als Impfort sich ergebenden Abänderungen des Impferfolges dürften wohl in erster Linie mit den geringen Muskel- und überhaupt mit den geringen Gewebsbeständen dieser Bereiche, deren segmentaler Anordnung sowie mit den örtlichen besonderen Blutumlaufsbedingungen zusammenzuhängen.

X. Differentialdiagnostische Gesichts- und Stützpunkte.

Der Rauschbrand hat einige seiner auffälligsten Erscheinungen, so die geschwulstartigen Gewebsemphyseme und -ödeme, mit anderen Krankheitsformen gemein. Mit diesen ihm ähnlichen kann er daher leicht verwechselt werden, wenigstens insofern man bloß die Krankheitsbilder und die Sektionsbefunde ins Auge faßt. Hierbei kommen hauptsächlich die bei Tieren und auch bei Menschen zu beobachtenden sogenannten Gasbranderkrankungen in Betracht, als deren spezifische Erreger die Fränkelschen, die Ghon-Sachsschen, die Novyschen Bacillen bzw. vom Verfasser näher beschriebene Anaëroben (XI und VI seines Verzeichnisses) ermittelt worden sind, ferner die Bradsoterkrankung der Schafe, der Walfischrauschbrand und die Renntierpest.

Eine völlig zuverlässige Unterscheidung aller dieser Krankheitsformen wird aller Erfahrung nach nur durch den Nachweis und die bakteriologische Bestimmung ihrer spezifischen Erreger ermöglicht. Immerhin lassen sich aber im Einzelfalle auch schon durch Mittel

und Feststellungen anderer Art einige Anhaltspunkte für die Unterscheidung dieser oder jener Krankheitsform gewinnen. Zunächst gibt ein solches Hilfsmittel die Durchführung der Obduktion und die genaue Beachtung des Gesamtcharakters der entzündlichen Veränderungen an die Hand, die in den Gewebsanschwellungen sich vorfinden. Zu viel weitertragenden Unterscheidungen führt sodann der mikroskopische Nachweis der Mikroben, und zwar speziell der Nachweis ihres eigentümlichen Verhaltens in den serösen Körperhöhlen und in den Muskeln. Schließlich kann auch noch die Beachtung der Tierspecies, die von der Erkrankung betroffen ist, zu gewissen Unterscheidungen oder Ausschließungen beitragen.

Die Eigentümlichkeiten der entzündlichen Veränderungen in den Gewebsanschwellungen gestatten hinsichtlich des Rauschbrandes und der vorhin genannten Gasbrandformen mit Einschluß der Bradsoterkrankung im speziellen etwa folgende diagnostische Unterscheidungen bzw. Ausschließungen. Es ist wohl selbstverständlich, daß diese jedoch nicht unbedingt zutreffen, und daß ihre Geltung speziell in Fällen versagen kann, in denen es bereits zu faulen Kadaververänderungen gekommen ist. Streng genommen erstreckt sich ihre Anwendung auf jeden Einzelfall einer Spontanerkrankung überhaupt nur so weit, als eine Analogie mit den Befunden besteht, die bei gewöhnlichen Versuchstieren nach experimentell erzeugten Reininfektionen, unmittelbar oder nicht allzulange nach dem Tode, vorzuliegen pflegen.

Bei Rauschbrandfällen finden sich in den entzündlichen Schwellungsgebieten als besonders charakteristische Veränderungen ausgebreitete hämorrhagische und emphysematöse Zustände nebeneinander vor, während bei den durch Fränkelsche bzw. Ghon-Sachssche Bacillen bedingten Gasbrandformen Hämorrhagien in gleichem oder ähnlichem Maße fehlen und auch die Gasdurchsetzung dabei in der Regel geringfügiger ist. Dementsprechend besitzt auch der aus den entzündlichen Geschwülsten beim Einschneiden ablaufende Gewebssaft bei diesen beiden Gasbrandformen nicht die ausgeprägt sanguinolente Beschaffenheit, die dem wirklichen Rauschbrand eigentümlich ist. Die Infektionsstelle mit Novyschen Bacillen sind durch vorwaltend ödematöse Gewebsveränderungen charakterisiert, die nur von geringen hämorrhagischen und auch nur von mäßigen emphysematösen Zuständen begleitet sind. Die Entzündungsprodukte riechen bei Infektionsfällen mit Novyschen Bacillen nicht faulig, wie bei der durch den Bacillus XI des Verfassers bedingten Gasbrandform und beim wirklichen malignen Oedem, sondern säuerlich stechend, brenzlich, wie beim Rauschbrand und bei den beiden vorhin genannten Gasbrandformen.

Was die mikroskopische Untersuchung an Entscheidungen für die Differentialdiagnose rauschbrandähnlicher Erkrankungen zu bringen vermag, ergibt sich, wie bereits angedeutet wurde, aus den morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten der in den serösen Körperhöhlen und in den Muskeln vorliegenden Mikroben. Es unterscheiden sich zunächst vom Rauschbrand durch den Befund fädiger Mikrobenverbände an den Serosabelägen 1) die durch den Ghon-Sachsschen Bacillus bedingte Gasbrandform und 2) das wirkliche maligne Oedem (Koch). Von diesen beiden Krankheitsformen sind (außer dem Rauschbrand) durch den Befund bloß paariger

und nicht fädiger Verbände in den Serosaergüssen und -belägen weiter auch noch zu unterscheiden die durch Fränkelsche, durch Novysche sowie auch durch Bacillen der Art XI des Verfassers bedingten Gasbrandformen.

Was die Infektion mit Fränkelschen Bacillen vor denen mit Rauschbrandbacillen auszeichnet, ist das grundverschiedene Verhalten der Bakterienzellen dieser beiden Mikroben innerhalb der entzündlich veränderten Muskeln. Die Fränkelschen Bacillen finden sich im Muskelsaft fast ausschließlich nur in Gestalt typisch stäbchenförmiger Bacillen mit besonders breiter Ektoplasmaschichte (vgl. Taf. XVII, Fig. 10), und außerdem zeigen diese Bacillen ja keine Eigenbewegung, Sporen höchstens vereinzelt, und sie sind auch nicht mit Granulose beladen oder gebläht.

Die Muskelwuchsformen der übrigen Gasbrand erregenden Anaëroben sind von denen der Rauschbrandbacillen weniger scharf unterschieden: ganz ähnlich wie die Rauschbrandbacillen verhalten sich speziell die Kleinschen Enteritisbacillen. Die Ghon-Sachsschen und noch mehr die Novyschen Bacillen zeigen in beschränkterem Maße als die Rauschbrandbacillen geblähte und granulosebeladene Mikrobenzellen und die Novyschen Bacillen außerdem meist nur in kärglichstem Maße oder keine Eigenbewegung und keine Sporen. Bei dem Gasbrand erregenden Bacillus XI des Verfassers und ebenso auch bei den Bacillen des wirklichen malignen Oedems fehlen — bei sonstiger teilweiser Aehnlichkeit mit den Muskelwuchsformen der Rauschbrandbacillen — geblähte und granuloseinfiltrierte Bakterienzellen oder finden sich doch nur in sehr beschränkter Anzahl. (Vgl. Taf. XVIII, Fig. 1 bzw. Taf. XIX, Fig. 10.)

Eine gewisse Entscheidung in differentialdiagnostischen Fragen kann, wie bereits erwähnt, in manchen Fällen auch die Beachtung der von der Krankheit betroffenen Tierspecies bringen. Denn es ist eine Erfahrungstatsache, daß gewisse Tierarten häufig von dieser, andere von jener Erkrankung befallen werden oder aber von manchen überhaupt nicht. So ist der Rauschbrand dem natürlichen Vorkommen nach hauptsächlich eine Erkrankung der Rinder und nur ausnahmsweise auch anderer Tiere. Bei Menschen wurde er bisher, wie schon erwähnt, überhaupt nicht beobachtet. Die Bradsoterkrankung wieder kommt hingegen vorwaltend nur bei Schafen vor. Die durch Fränkelsche Bacillen bedingte Gasbrandform wurde bisher hauptsächlich bei Menschen nachgewiesen. Das Vorkommen spontaner Infektionen durch Ghon-Sachssche Bacillen beim Menschen ist von Ghon-Sachs und vom Verfasser festgestellt worden, von diesem außerdem beim Rinde (als Geburts- und als traumatische Infektion). Die durch Novysche Bacillen bedingte Gasbrandform wurde hauptsächlich bei gewöhnlichen Versuchstieren künstlich durch Impfung erzeugt; einen spontanen Infektionsfall beim Menschen, der ausgehend von einer entzündlich-ödematösen Anschwellung der Lippe unter dem Bilde einer Sepsis verlief, hat Verfasser sichergestellt und weiter eine Spontaninfektion beim Wildschwein, die nach dem Sektionsbefund für Rauschbrand gehalten worden war.

Noch bestimmtere Entscheidungen über eine fragliche Krankheitsform und ihren Erreger lassen sich aus den Ergebnissen und Tatsachen schöpfen, die bei den Resistenz- und Empfänglichkeitsprüfungen der verschiedenartigen Versuchstiere gegenüber den ein-

zelnen Gasbranderregern bereits gewonnen worden sind. Eingehenderes in dieser Beziehung ergibt sich aus Vergleichungen der den einzelnen Gasbranderregern gegenüber immunen bzw. empfänglichen Tierspecies. Angaben hierüber sind in den Abschnitten „Empfängliche Tiere etc." im vorausgehenden sowie in den Besprechungen des Gasbrandes und des malignen Oedems einzusehen.

Die Haupt- und Grundmittel zur Unterscheidung bloß rauschbrandähnlicher Krankheitsformen vom wirklichen Rauschbrand sind und bleiben, wie bereits hervorgehoben wurde, der kulturelle Nachweis und die Speciesbestimmung der betreffenden Erreger — auf Grund ihrer in den Reinkulturen hervortretenden morphologischen sowie biologischen wie biochemischen Eigenschaften. Wie erörtert, kann der Rauschbrand immerhin schon auf dem Wege anatomischer und mikroskopischer Untersuchungen von einem Teil ihm ähnlicher Krankheitsformen abgegrenzt und unterschieden werden. Einige wenige Krankheitsformen haben mit ihm jedoch nicht nur die pathologisch-anatomischen Gewebsveränderungen gemeinsam, sondern ähneln ihm in manchen Fällen auch hinsichtlich der Mikrobenwuchsformen an den Serosabelägen und in den Muskeln so sehr, daß selbst der Erfahrene, wenn er von Irrungen frei bleiben will, die Unterscheidungsmittel der Kulturuntersuchung nicht entbehren kann.

Es sind hauptsächlich wohl nur 3 Krankheitsformen, bei denen in diesem engeren Sinne eine nähere Abgrenzung vom Rauschbrand erfordert ist, wenigstens sofern man vom Walfischrauschbrand und von der Renntierpest absieht. Diese letzteren beiden Krankheitsformen hier auch mit in Anschlag zu bringen, ist Verfasser nicht in der Lage, da er zurzeit deren Erreger näher zu untersuchen noch nicht Gelegenheit fand. Die gemeinten 3 Krankheiten sind: 1) die vom Kleinschen sporenbildender Enteritisbacillus bedingte Krankheitsform, die bisher hauptsächlich nur bei den gewöhnlichen Versuchstieren experimentell erzeugt und beobachtet worden ist, 2) die Bradsoterkrankung der Schafe und 3) die vom Novyschen Bacillus bedingte, teils dem malignen Oedem, teils gewissen Gasbrandformen ähnliche Erkrankung.

An vierter Stelle wäre noch jene vom Verfasser bei Versuchstieren beobachtete rauschbrandähnliche Erkrankung zu nennen, die vom Bacillus VI (seines Verzeichnisses) ausgelöst wird. Die Unterscheidung dieses Anaëroben VI vom Rauschbrandbacillus fällt nicht schwer, da ihn seine Kleinheit und eine Reihe besonderer Kultureigenschaften vor den Rauschbrandbacillen auszeichnen. Die einzelnen hierbei in Betracht kommenden Unterscheidungsmerkmale hat Verfasser in seinen Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben ausführlich dargelegt.

Unter den Erregern der 3 anderen Krankheitsformen läßt sich der Novysche Bacillus am leichtesten vom Rauschbrandbacillus unterscheiden. Die Rauschbrandbacillen bilden in Kulturen mit Hirnbrei, den sie gleich wie die Novyschen Bacillen niemals schwärzen, ohne weiteres und durchweg reichlich Sporen, die Novyschen Bacillen hingegen nur, wenn der Hirnbrei durch Sodalösung alkalisch gemacht ist. Ferner überleben die Sporen der Novyschen Bacillen, innerhalb gewöhnlicher Kulturröhrchen in Hirnbrei suspendiert, mehr als $^1/_2$-, ja bis 3-stündiges Erhitzen im strömenden Wasserdampf von 97—98° C, während die Rauschbrandsporen unter den gleichen Umständen be-

reits bei 6 Minuten langem Erhitzen absterben. Zur sicheren Unterscheidung der Novyschen Bacillen von den Rauschbrandbacillen genügt also die Feststellung dieser Eigentümlichkeiten.

Viel größeren Schwierigkeiten begegnet die Unterscheidung der Kleinschen Enteritisbacillen von den Rauschbrandbacillen. Diese beiden Anaëroben zeigen auch bei der Kulturuntersuchung in vielfacher Beziehung weitgehende Uebereinstimmung. Man gelangt zu einer Unterscheidung nur, wenn man die Formeigentümlichkeiten ihrer Kolonien in Gelatinenährböden studiert und ferner auch ihre Einwirkungen auf milchzucker-, rohrzucker- und stärkehaltige Nährsubstrate (letztere in Form von Kartoffelbrühen mit abgestuften Sodatitern) untersucht und prüft. Die Kolonien der beiden Mikroben in Gelatine sind insofern grundverschieden voneinander, als die kugeligen Vegetationsballen der Rauschbrandbacillenkolonien eine allseitig radiär gestrichelte, kastanienähnlich stachelige Oberfläche besitzen, nicht jedoch die der Kleinschen Enteritisbacillenkolonien. Die Oberfläche der Kleinschen Enteritisbacillenkolonien ist entweder glatt, mitunter auch rauh begrenzt, dann aber niemals radiär gestrichelt, sondern leicht kraus und wirr aufgefranst.

Die Unterschiede im Verhalten der beiden Mikroben bei ihrer Züchtung in Nährsubstraten mit den genannten Kohlenhydraten sind folgende: Die Kleinschen Enteritisbacillen vermögen in milchzucker-, in rohrzucker- und in stärkehaltigen Nährböden stürmische Gasbildung hervorzurufen und speichern dabei in ihrem Zelleib reichlich in Jodlösungen rot und auch blau sich färbende Granulose (Glykogen und Iogen) auf. Im Gegensatze hierzu bilden die Rauschbrandbacillen darin nur Erythrogranulose (Glykogen) und bewirken keine oder nur geringe Gasproduktion, greifen also den Milch-, den Rohrzucker und die Stärke nicht energisch an. Speziell in Milchkulturen kommt dieses Verhalten dadurch zum Ausdruck, daß die Kleinschen Enteritisbacillen, ähnlich wie der Bacillus amylobacter, oft schon nach 16-stündiger Entwickelungsdauer das Kasein unter stürmischer Gasbildung zur Ausscheidung und schwammigen Zusammenballung bringen, während hingegen die Rauschbrandbacillen in Milchkulturen nur wenig Gas bilden und niemals vor dem 3. Tage Kaseingerinnung hervorrufen. Züchtet man die beiden Mikroben vergleichsweise in Kartoffelnährböden mit abgestuftem Sodagehalt, so ergibt sich, daß die Kleinschen Enteritisbacillen darin noch bei Sodatitern von 1,5, 2 und 2,5 Proz. gedeihen und äußerst zahlreiche geblähte und granuloseinfiltrierte Bakterienzellen produzieren, während die Rauschbrandbacillen schon bei einem Sodagehalt der Kartoffelnährböden von 0,5 Proz. ihre Entwickelung einstellen.

Die Unterscheidung der Bradsot- von den Rauschbrandbacillen läßt sich hauptsächlich auf folgende Punkte stützen, wie im Anschluß an die Ermittelungen anderer Untersucher den Verfasser seine in letzter Zeit darüber angestellten eigenen Untersuchungen gelehrt haben. Zu diesen Studien bot ihm der Besitz eines Bradsotstammes Gelegenheit, den Prof. C. O. Jensen bereits vor 3 Jahren ihm im Reinkulturzustande gütig zur Verfügung gestellt hat.

Zunächst unterscheiden sich die beiden Bacillenarten dadurch, daß sie gewissen Versuchstieren gegenüber ungleiches Infektionsvermögen bekunden. Nach C. O. Jensen kann man Hühner und Tauben, die gegen Rauschbrandinfektionen als immun gelten, tödlich mit Bradsot-

bacillen infizieren; ferner vermögen die Bradsotbacillen nach Versuchen des Verfassers bei weißen und bei grauen Ratten tödliche Erkrankungen hervorzurufen, die Rauschbrandbacillen hingegen nur bei den weißen Ratten. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal bietet die Tatsache, daß die Bradsotbacillen zwar ähnlich wie die Rauschbrandbacillen in den Spätstadien der Erkrankung die serösen Häute der infizierten Tiere besiedeln, jedoch erfolgt dies nicht so regelmäßig wie bei jenen und es treten dabei die Bradsotbacillen auch in langen fädigen Verbänden auf und nicht ausschließlich nur in Paaren wie die Rauschbrandbacillen. Dieses Verhalten der Bradsotbacillen in den serösen Körperhöhlen führt auch C. O. Jensen als ein sie vor den Rauschbrandbacillen auszeichnendes Merkmal an.

Die Mikroben innerhalb der emphysematösen Muskeln können bei Bradsot und Rauschbrand sehr ähnlich sein, jedoch zeigen die Rauschbrand- im Gegensatz zu den Bradsotbacillen in der Regel ganz vorherrschend geblähte und granuloseinfiltrierte sowie auch sporenhältige Bakterienzellen, während diese (die Bradsotbacillen), wenigstens bei den gewöhnlichen Versuchstieren, nur in sehr spärlichem Maße Granulose und Blähformen zu bilden pflegen.

In Kulturen gedeihen die Bradsotbacillen viel leichter als die Rauschbrandbacillen, auch sind sie viel weniger empfindlich gegenüber ungünstig beschaffenen Nährsubstraten als die Rauschbrandbacillen. Ferner bedürfen die Bradsotbacillen zu ihrer Entwickelung in den Kulturen auch nicht so unumgänglich der Kohlenhydrate wie die Rauschbrandbacillen, und man erzielt bei ihrer Aussaat in Agar- und Gelatinenährböden viel leichter und regelmäßiger Kolonien als bei jenen. In Agar- bilden die Bradsotbacillen zwar ähnlich wie die Rauschbrandbacillen linsenförmige Kolonien mit glatter Oberfläche, sie zeigen diese Beschaffenheit jedoch nur in der ersten Anlage, später treiben sie an ihrer Oberfläche büschelige und zweigartige Ausläufer mehr oder weniger weit in die Umgebung vor, so daß sie ein watteflockenähnlich zerschlissenes Aussehen bekommen.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Mikrobenarten bildet die ungleiche Resistenz ihrer Sporen. Die Sporen der Bradsotbacillen, wie sie z. B. in Hirnbreikulturen erzielt werden, überleben innerhalb gewöhnlicher Kulturröhrchen in Hirnbrei suspendiert noch 6, 7, ja 8 Stunden langes Erhitzen bei 80° C, während die Sporen der Rauschbrandbacillen unter analogen Bedingungen zwar noch 4- nicht jedoch 5-stündiges Erhitzen bzw. Verweilen in dem auf 80° C eingestellten Thermostaten ertragen, ohne dadurch ihre Keimfähigkeit einzubüßen.

Literatur.

Achalme, P., Recherches sur quelques bacilles anaérobies et leur differentiation. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 16, 1902.

Arloing, Cornevin & Thomas, Le charbon symptomatique du bœuf, 2. éd., Paris 1887.

v. Baumgarten, P., Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen. Leipzig 1911.

Bollinger, O., Zur Kenntnis des sogenannten „Geräusches" einer angeblichen Milzbrandform. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 1, 1875.

— Sitzungsber. der morpholog. Gesellsch. zu München, 12. Juni 1878.

Buchner, Eine neue Methode zur Kultur anaërober Mikroorganismen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, 1888.

Burri, Zur Isolierung der Anaëroben. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 8, 1902.

Carl, S., Zur Aetiologie des sogenannten Geburtsrauschbrandes. Deutsche Tierärztl. Wochenschr., 1895, Nr. 41 ff. (ref. v. Deupser im Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 19).
Ehlers, T., Untersuchungen über den Rauschbrandpilz. Inaug.-Diss. Rostock, 1884.
Ernst, P., Ueber einen gasbildenden Anaëroben im menschlichen Körper und seine Beziehungen zur Schaumleber. Virch. Arch., Bd. 133, 1893.
Feser, J., Studien über den sogen. Rauschbrand des Rindes. Zeitschr. f. prakt. Veterinärwissensch., Bern 1876.
— Der Milzbrand auf den oberbayerischen Alpen. Beobachtungen darüber an Ort und Stelle mit experiment. Untersuchungen und geschichtl. und statist. Notizen. München 1876.
— Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 6, 1880.
Foth, Die Diagnose des Rauschbrandes. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. und Hyg. der Haustiere, Bd. 6, H. 3/4, 1909.
Fränkel, E., Ueber Gasphlegmonen. Hamburg und Leipzig 1893.
— Ueber den Erreger der Gasphlegmone. Münch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 42.
— Ueber Gasphlegmone, Schaumorgane und deren Erreger. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 40, 1902.
Ghon, A. & Sachs, M., Ueber die anaërobe Züchtung. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 32, Nr. 6, 1902.
— — Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 34, 1903.
Günther, C., Einführung in das Studium der Bakteriologie mit besonderer Berücksichtigung der mikroskop. Technik. 6. Aufl., Leipzig 1906.
Hammerl, H., Ein Beitrag zur Züchtung der Anaëroben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901.
— Zur Züchtung der Anaëroben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
Harrass, Zur Frage der anaëroben Züchtung sogenannter obligat anaërober Bakterien. Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 46.
Hafner, Tierärztliche Mitteilungen, Karlsruhe 1882.
Hata, S., Le charbon symptomatique de bœuf, 2. éd.
Heim, L., Ueber anaërobiotische Technik, einige Anaërobier und beginnende Eiweißfäulnis. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 55, 1910.
— Lehrbuch der Bakteriologie mit besonderer Berücksichtigung der Untersuchungsmethoden, Diagnostik und Immunitätslehre, 4. Aufl., Stuttgart 1911.
Hess, Bericht über die entschädigten Rauschbrand- und Milzbrandfälle im Kanton Bern während der Jahre 1884 und 1885 nebst wissenschaftl. Abhandlung etc. Bern 1886.
Hesse, W. & R., Ueber Züchtung der Bacillen des malignen Oedems. Deutsche med. Wochenschr., 1885, Nr. 14.
v. Hibler, E., Beiträge zur Kenntnis der durch anaërobe Spaltpilze erzeugten Infektionserkrankungen der Tiere und des Menschen, sowie zur Begründung einer genauen bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Differentialdiagnose dieser Prozesse. Vorläufige Mitteilung aus d. path.-anat. Institut Innsbruck. Centralbl. f. Bakt. etc., 1. Abt., Bd. 35, 1899.
— Ueber die Differentialdiagnose der pathogenen Anaërobien. Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellsch., IX. Tagung, Meran 1905.
— Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben, über die anatomischen und histologischen Veränderungen bei den durch sie bedingten Infektionserkrankungen des Menschen sowie der Tiere und über einige nichtpathogene Anaërobenarten. Jena 1908.
— Zur Kenntnis der anaëroben Spaltpilze und deren Differentialdiagnose, nebst einem Bestimmungsschlüssel in 2 Tabellen. Berichte des naturwiss.-med. Vereins in Innsbruck, 32. Jahrg., 1908/09. In Kommission bei Gustav Fischer in Jena.
Jensen, C. O., Bradsot. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausg. von W. Kolle und A. Wassermann, I. Aufl., Bd. 2, XIV, Jena 1903.
Kerry, Ueber einen neuen pathogenen anaëroben Bacillus. Oesterreich. Zeitschr. f. wissensch. Veterinärkunde, Bd. 5, Heft 2 u. 3, 1894.
Kitasato, Ueber den Rauschbrandbacillus und sein Kulturverfahren. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 1889.
— Ueber das Wachstum des Rauschbrandbacillus in festen Nährsubstanzen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 1890.
— Zur Kenntnis der Anaëroben. Ebenda.

Kitt, Th., Untersuchungen über Rauschbrand und malignes Oedem. Jahresbericht der Tierarzneischule München 1883/84.
— Der Rauschbrand. Centralbl. f. Bakt., Bd. 1, Nr. 23ff., 1887.
— Ueber Abschwächung des Rauschbrandvirus durch strömende Wasserdämpfe. Ebenda, Bd. 3, Nr. 18ff., 1888.
— Ueber Rauschbrandschutzimpfung mit Reinkulturen. Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Phys., München, Bd. 9, 1893.
— Die Züchtung des Rauschbrandbacillus bei Luftzutritt. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 1895.
— Neues über Rauschbrand. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1896 u. 1902.
— Bakterienkunde und path. Mikroskopie für Tierärzte, 4. Aufl., Wien 1903.
— Rauschbrand. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, herausgegeben von W. Kolle u. A. Wassermann, Bd. 2, XI, Jena 1903. (Daselbst auch die veterinäre Literatur.)
— Die Rauschbrandschutzimpfungen in Bayern. Zeitschr. f. Infektionskrankh., paras. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, Bd. 9, H. 1/2, 1911.
Klein, E., Ueber einen pathogenen anaëroben Darmbacillus, Bacillus enteritidis sporogenes. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 18, 1895.
Koch, R., Ueber die Aetiologie des Milzbrandes. Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 1, Berlin 1881.
Koch, W., Milzbrand und Rauschbrand. Deutsche Chirurgie, Lfg. 9, Stuttgart 1886.
Leclainche & Vallée, Etude comparée du vibrion septique et la bact. du charbon symptomatique. Ann. de l'inst. Past., T. 14, 1900.
Lehmann & Neumann, Atlas und Grundriß der Bakteriologie und Lehrbuch der spez. bakt. Diagnostik, München 1904.
Liborius, P., Beiträge zur Kenntnis des Sauerstoffbedürfnisses der Bakterien. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 1886.
Liefmann, Ueber das scheinbare aërobe Wachstum anaërober Bakterien. Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 17.
Lundgren, J., & Bergmann, A., Renntierpest. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 5, H. 4 u. 5, 1901.
Marek, J., Kleine Mitteilung zu bakteriologischen Technik. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, S. 112ff., 1889.
Di Mattei, E., Contributo allo studio della virulenza delle spore del carbonche sintomatico nelle carni infette e loro resistenza agli agenti fisici e chimici. Annali dell'istituto d'igiene sperimentale della R. Università di Roma, Vol. 4, Fasc. 4. (Referiert von Dieudonné im Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 17, 664, 1895.)
Mayer, Arthur, Praktikum der botanischen Bakterienkunde, Jena 1903.
Nielsen, Ivar, Bradsot. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 8, 1896.
— Walfischrauschbrand. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 1880.
Nocard & Leclainche, Les malad. microb. des animaux, Paris 1898, II. Edit.
Nörgaard, Blackleg in the Unit. States. Ann. rep. of the Bureau of anim. ind., 1898.
Novy, Die Kultur anaërober Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 1893.
— Ein neuer anaërober Bacillus des malignen Oedems. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 1894.
Prazmowski, Untersuchungen über die Entwickelungsgeschichte und Fermentwirkung einiger Bakterienarten, Leipzig 1880.
Sanfelice, Untersuchungen über anaërobe Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893.
Schattenfroh & Grassberger, Ueber Buttersäurebacillen und ihre Beziehungen zur Gasphlegmone. Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 30/31.
— Ueber Buttersäuregärung. Arch. f. Hyg., Bd. 37, 1900, Bd. 42, 1902, Bd. 48, 1903, Bd. 60, 1906.
Scholtz, W., Ueber das Wachstum anaërober Bakterien bei ungehindertem Luftzutritt. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 27, 1898.
Smith, Th., Ueber einige Kulturmerkmale des Rauschbrandbacillus. Zeitschr. f. Inf., paras. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, Bd. 1, H. 1, 1905.
Stolz, A., Die Gasphlegmone des Menschen. Beitr. z. klin. Chirurgie, Bd. 33, 1902.
Strebel, Zur Rauschbrandschutzimpfung. Schweiz. Arch. f. Tierheilk., Bd. 27, H. 1, 1885. 34
— Zufälle der Rauschbrandimpfung. Ebd., H. 4.

Strebel, Resultate d. im Jahre 1885 i. d. Schweiz u. in dem Fürstent. Lichtenstein angestellten Rauschbrandschutzimpfungsversuche. Arch. f. Tierheilk., Bd. 28, H. 2, 1886; Resultate etc. Ebd., Bd. 29, H. 3, 1887.
1886; Resultate etc. Ebd., Bd. 29, H. 3, 1887.
Tarozzi, Ueber ein leichtes, in aërober Weise ausführbares Kulturmittel von einigen bis jetzt für strenge Anaëroben gehaltenen Keimen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 38, 1905.
Tokishige, Immunitätsversuche über Bradsot. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 12, 1901.
Votteler, W., Ueber die Differentialdiagnose der pathogenen Anaëroben durch die Kultur auf Schrägagar und durch ihre Geißeln. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 27, 1898.
Weichselbaum, A., Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 32, Nr. 6, 1902.
Wrosek, Beobachtungen über die Bedingungen des Wachstums der obligatorischen Anaëroben in aërober Weise. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 43, 1906.
— Bemerkungen über die Züchtung von strengen Anaëroben in aërober Weise. Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 51.
Würcker, K., Ueber Anaërobiose, zwei Fäulniserreger und Bacillus Botulinus. Sitzungsber. d. phys.-med. Soc. in Erlangen, Bd. 41, 1909.

Erklärung der Tafeln.

Tafel XVII.

A. Wuchs- und Kolonienformen der Rauschbrandbacillen.

Fig. 1. Rauschbrandbacillen (St. 5*) einzeln und in Paaren nebst Endothelzellen vom Peritoneum eines Meerschweinchens durch Abklatschen gewonnen, mit Fuchsin gefärbt. Das mit Hirnbrei-Reinkulturmaterial von Rauschbrandbacillen (St. 5) infizierte Meerschweinchen war 34 Stunden post infectionem verendet und wurde 8 Stunden nach dem Tode obduziert. Vergr. 1000**).

„ 2. Rauschbrandbacillen (St. 4) aus $1^1/_2$-tägiger, 0,5-proz. Traubenzucker-Ascitesagarkultur mit langellipsoidischen Sporen, die vorwiegend die Endstücke der Stäbchen einnehmen; daneben auch mit Granulose infiltrierte Zellformen. Jodjodkalipräp. Vergr. 800.

„ 3. Bikonvexe, linsenförmige geschlossene Rauschbrandbacillen-Kolonien (St. 5) in der Tiefe einer Agarröhrchenkultur. (1-proz. Traubenzucker-Hirnbrüheagar.) Nat. Größe.

„ 4. Rauschbrandbacillenkolonien (St. 5) in 30-stündiger Agarkultur (1-proz. Traubenzucker-Muskelbrüheagar) teils linsen- teils kugelförmig mit glatter geschlossener Oberfläche. Vergr. 6.

„ 5. Linsenförmige, größtenteils glattrandige Tiefenkolonien von Rauschbrandbacillen (St. 7) in 23-stündiger Pepton-Kochsalz-Leberbrei-Agarröhrchenkultur (unter H_2). Vergr. 30.

„ 6. Rauschbrandbacillenkolonie mit kastanienähnlich stacheliger Oberfläche (St. 4) in Gelatineröhrchenkultur. (0,5-proz. Traubenzucker-Meerschweinchenfleischgelatine.) 9 Tage lang bei 21° C entwickelt. Nat. Größe.

„ 7. Froschlaichähnliche Rauschbrandbacillenkolonien, (St. 7), in 20 Tage alter Gelatineröhrchenkultur (2-proz. Traubenzucker-Pepton-Kochsalz-Hirnbreigelatine), 8 Tage bei 23° C, die übrige Zeit bei Zimmertemperatur gehalten. Nat. Größe.

*) St. bedeutet Stamm.

**) Die hier und in den übrigen Tafelerklärungen der drei Tafeln E. v. Hiblers angegebenen Größenmaße sind durchgehends um 11,8 Proz., d. i. also um beiläufig ein Achtel zu verringern, entsprechend der bei Wiedergabe der Photogramme mittels Lichtdruck mit Rücksicht auf die Dimensionen der Tafeln notwendig gewordenen Verkleinerung der Figuren.

Fig. 8 und 9. Radiärstrahlige Rauschbrandbacillenkolonien (St. 6) in 48-stündiger Gelatineröhrchenkultur (entwickelt bei 24° C; 2-proz. Traubenzucker-Hirnbreigelatine). In der einen Kolonie ist im Zentrum bereits Verflüssigung der Gelatine bemerkbar, in der anderen hingegen noch kaum angedeutet. Vergr. 100.

B. Wuchs- und Kolonienformen Fränkelscher Bacillen.

Fig. 10. Fränkelsche Bacillen (St. 3) einzeln und in Paaren von der Leberoberfläche eines Meerschweinchens (das 26 Stunden nach Infektion mit Fränkelschen Bacillen aus einer Reinkultur mit Transsudat verendete und $^1/_2$ Stunde nach dem Tode obduziert wurde). In dem durch Abklatschen gewonnenen Präparat finden sich neben den Bacillen größere und kleinere Fetttropfen und eine weiße Blutzelle. Gramfärbung. Vergr. 1000.

„ 11. Fränkelsche Bacillen (St. 10) zum Teil mit großen, die Stäbchen fast ausfüllenden, walzenförmigen Sporen, in 32-stündiger Transsudatkultur (ohne Zuckergehalt, unter Wasserstoff-Atmosphäre entwickelt). Mit wässeriger Fuchsinlösung gefärbtes, in Kanadabalsam eingeschlossenes Präparat. Vergr. 1000.

„ 12. Kolonien Fränkelscher Bacillen (St. 1) in 14-stündiger Agarröhrchenkultur (1-proz. Rohrzucker-Milzbrüheagar). Die Kolonien linsenförmig, geschlossen, oberflächlich glatt. Die obere Agarschicht frei von Kolonien, in der Tiefe einige größere Gasblasen. Nat. Größe.

„ 13. Kolonien des Fränkelschen Bacillus (St. 10) in 12-stündiger Agarröhrchenkultur, gleichfalls linsenförmig und glattrandig. Vergr. 16.

„ 14. Kolonie Fränkelscher Bacillen (St. 1) in 1-proz. Rohrzucker-Hirnbrühegelatine (2 Tage lang bei 20° C entwickelte Kultur). Die dichte Kolonie zeigt keine radiär- bzw. parallelstrahlige, sondern eine rauhfaserige, oder nahezu glatte Oberfläche. Vergr. 20.

„ 15. Kolonie Fränkelscher Bacillen (St. 10) in 3-tägiger Lackmus-Hirnbrei-Gelatineröhrchenkultur; ihre Oberfläche allenthalben kraus und wirr faserig aufgefranst. Vergr. 60.

„ 16 und 17. Kolonien Fränkelscher Bacillen in 1,5-proz. Traubenzucker-Gelatineröhrchenkultur mit charakteristischen sackartigen Verflüssigungshöhlen, an deren Grund die niedergesunkenen Kolonienmassen liegen und in deren Kuppe Gasblasen angesammelt sind. Von der untersten Kolonie aus sind bereits Gasperlen entlang der Röhrchenwand emporgestiegen. Fig. 16 zeigt analoge Kolonien in früherer Entwickelungsphase, in der noch keine Gasblasen und zum Teil auch noch keine Verflüssigungstrichter gebildet sind.

Tafel XVIII.

A. Wuchs- und Kolonienformen der Malignеödembacillen (Koch).

Fig. 1. Malignеödembacillen (St. 1) in Fadenverbänden nebst Endothelzellen vom Peritoneum eines Meerschweinchens. Das Präparat 3 Stunden nach dem Verenden des Tieres durch Abklatschen gewonnen, nach Gram gefärbt und mit Kanadabalsam aufgelegt. Vergr. 1000.

„ 2. Malignеödembacillen (St. 3) mit Sporen aus $1^3/_4$-tägiger Kultur mit Stärkenatriumformathammelblutserum. Nach Gram gefärbtes, mit Kanadabalsam aufgelegtes Präparat. Vergr. 1500.

„ 3. und 4. Kolonien mit Malignеödembacillen (St. 1) in Röhrchenkulturen mit 1-proz. Traubenzuckerhirnbrüheagar, 42 bzw. 34 Stunden alt. Im Röhrchen Fig. 3 zum Teil lose, wolkige Kolonien mit verwaschenen rauhen Rändern; im Röhrchen Fig. 4 dichte kompakte Kolonien mit zackiger zerschlissener Oberfläche. Natürl. Größe.

„ 5. Kolonie mit Malignеödembacillen in 20-stündiger Röhrchenkultur mit 1,5 Proz. Rohrzuckerhirnbrüheagar. Die Ränder der kompakten Kolonie zerschlissen, rauh. Vergr. 20.

„ 6. Flockige Kolonie mit Malignеödembacillen in 18-stündiger Lackmushirnbreiagarkultur. Vergr. 30.

„ 7. Gelatineröhrchenkultur mit Malignеödembacillen (St. 1) $2^1/_2$ Tage lang bei 23° C entwickelt. Nat. Größe.

Fig. 8. Kastanienschalenähnliche Kolonie von Malignoödembacillen (St. 3) in Lackmustraubenzuckergelatine, 3 Tage lang bei Zimmertemperatur entwickelt. Vergr. 50.

„ 9. Kolonie Malignoödembacillen (St. 1) in Gelatine, 2 Tage alte bei 23° C entwickelte Röhrchenkultur mit 1-proz. Traubenzuckerrindfleischgelatine. Die Randstrahlen der Kolonie sind nach Verflüssigung ihres Kernes durch die Rotation der zentralen Bacillenmassen in schiefe Stellung gebracht worden. Vergr. 50.

B. Wuchs- und Kolonienformen der Novyschen Bacillen.

Fig. 10. Novysche Bacillen (St. 1) einzeln und in Paaren nebst Endothelzellen. Präparat von der Leberkapsel eines Meerschweinchens, durch Abklatschen 8 Stunden nach dem Tode gewonnen, nach Gram gefärbt, in Kanadabalsam eingeschlossen. Vergr. 1000.

„ 11. Novysche Bacillen, zum Teil mit Sporen aus $2^1/_2$-tägiger, unter Wasserstoff entwickelter Kultur mit 1 Proz. Traubenzuckertranssudat. Präparat mit Fuchsin gefärbt und in Kanadabalsam eingeschlossen. Vergr. 1000.

„ 12. 2 Tage alte Röhrchenkultur mit Kolonien Novyscher Bacillen in 1-proz. Traubenzuckermuskelbrüheagar. Die dichten kugeligen Kolonien zeigen nicht glatte, sondern rauhe etwas fransige Oberflächen. Nat. Größe.

„ 13. Flockige Kolonie Novyscher Bacillen in 24-stündiger Traubenzuckeragarröhrchenkultur. Vergr. 40.

„ 14. Dichte zerschlissene Kolonie Novyscher Bacillen (St. 3) in 26-stündiger Röhrchenkultur mit Meerschweinchenfleischwasseragar. Vergr. 20.

„ 15. Teilweise atypische Kolonie Novyscher Bacillen (St. 3) in 5-tägiger, bei 23° C gehaltener Röhrchenkultur mit 1,6 Proz. Traubenzuckerhirnbreigelatine. An den Randstrahlen dieser Kolonie sind mehrfach sekundäre Kolonien entwickelt. Vergr. 4.

„ 16. Kolonie Noayscher Bacillen in 1-proz. Traubenzuckerleberbrühegelatine, $2^1/_2$-tägige, bei 23° C gehaltene Röhrchenkultur. Die Kolonie aus radiärstrahligen, ungleichmäßig entwickelten Büscheln zusammengesetzt; im Bereiche der jungen Kolonie noch keine Spur von Gelatineverflüssigung wahrzunehmen.

„ 17. Kolonie Novyscher Bacillen (St. 4) in 1-proz. Traubenzuckerleberbreigelatine, $2^1/_2$ Tage bei 23° C entwickelt. Vergr. 50.

Tafel XIX.

A. Wuchs- und Kolonienformen der Ghon-Sachsschen Bacillen.

Fig. 1. Ghon-Sachssche Bacillen (St. 5) in langen Fadenverbänden nebst Endothelzellen, von der Leberoberfläche eines mit Reinkulturmaterial dieser Bacillen infizierten Meerschweinchens, 6 Stunden nach dem Tode durch Abklatschen gewonnen. Gram-Fuchsin-Färbung. Vergr. 1000.

„ 2. Sporentragende Ghon-Sachssche Bacillen (St. 4) aus einer 36-stündigen Hühnereiweißkultur, entwickelt unter Wasserstoff. Fuchsin-Färbung. Kanadabalsam-Präparat. Vergr. 1000.

„ 3. Röhrchenkultur mit Kolonien Ghon-Sachsscher Bacillen (St. 5) in 1-proz. Rohrzuckermilzbrüheagar; die verschieden großen, kompakten, klumpigen Kolonien zeigen rauhe, zerschlissene Oberflächen.

„ 4. Kolonien Ghon-Sachsscher Bacillen in Lackmusbrüheagar, 24 Stunden alt, mit dichtem Zentrum und lockeren, zarten Randerteilen. Vergr. 6.

„ 5 und 6. Kolonien Ghon-Sachsscher Bacillen in 1-proz. Traubenzuckerhirnbrüheagar, 22 Stunden alt. Die in der ersten Anlage linsenförmig gestalteten, glatt begrenzten Kolonien haben zarte Ranken bzw. büschelige Ausläufer in die Umgebung vorgetrieben. In Fig. 6 eine Zwillingskolonie; die kleinere Kolonie mit ihrer Kante unter rechtem Winkel auf die konvexe Fläche der größeren aufgewachsen. Vergr. 20.

„ 7. Tiefenkolonie Ghon-Sachsscher Bacillen (St. 2) in Lackmusgelatineröhrchenkultur, 4 Tage alt, bei 21° C entwickelt. Die kugeligen Kolonien zeigen feingestrichelte Randzonen, in der rechts gelegenen ragen viele radiäre Strahlen weit in die umliegende Gelatine vor. Vergr. 2.

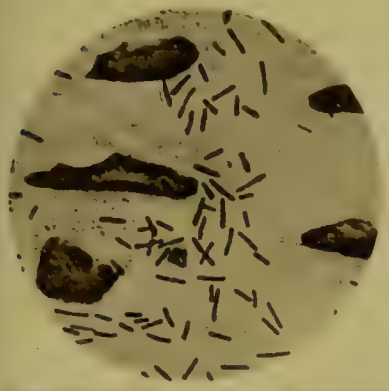
Fig. 8. Tiefenkolonie Ghon-Sachsscher Bacillen (St. 4) in Rindfleischgelatineröhrchenkultur, 2 Tage alt, bei 20° C entwickelt. Vergr. 60.
„ 9. Röhrchenkultur mit Kolonien Ghon-Sachsscher Bacillen (St. 2) in 1-proz. Traubenzuckerhirnbrühegelatine, 56 Stunden alt, bei 21° C entwickelt. Im Bereiche der kugeligen Kolonien die Gelatine bereits erweicht. Nat. Größe.

B. Wuchs- und Kolonienformen der Bacillen der Art XI E. v. Hiblers.

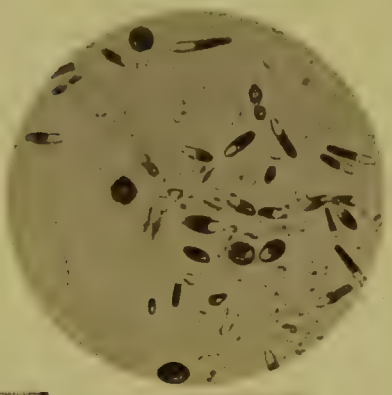
Fig. 10. Gasbrandbacillen der Art XI E. v. Hiblers von der Darmserosa einer weißen Ratte; Klatschpräparat, hergestellt 10 Stunden nach dem Tode des mit Reinkulturmateriale dieses Mikroben infizierten Tieres, mit Fuchsin gefärbt und in Kanadabalsam eingebettet. Vergr. 1000.
„ 11. Sporentragende Gasbrandbacillen der Art XI E. v. Hiblers aus einer 40-stündigen Bouillonkultur. Mit Fuchsin gefärbtes, in Kanadabalsam eingebettetes Präparat. Vergr. 1000.
„ 12. Röhrchenkultur der Gasbrandbacillen der Art XI E. v. Hiblers. Kolonien in 1-proz. Traubenzuckerfleischbrüheagar, 34 Stunden bei 37° C entwickelt. Die verschieden großen Kolonien zeigen nicht völlig glatte, sondern feinrauhe Oberflächen. Nat. Größe.
„ 13. Zerschlissene, watteflockenähnlichen Kolonien des Gasbranderregers XI E. v. Hiblers in 21-stündiger Hirnbreiagarröhrchenkultur. Vergr. 50.
„ 14. Kolonie der Gasbranderreger XI E. v. Hiblers mit kastanienschalenähnlicher Oberfläche in Röhrchenkultur mit Traubenzuckermeerschweinchenfleischgelatine, 2 Tage lang bei 21° C entwickelt. Vergr. 50.
„ 15. Röhrchenkultur des Gasbranderregers XI E v. Hiblers mit 1-proz. Traubenzuckerkaninchenfleischgelatine, 3 Tage lang bei 21° C entwickelt. Vergr. 1,2.

E. v. Hibler, Rauschbrand.

Rauschbrandbacillen (Bollinger u. Feser)

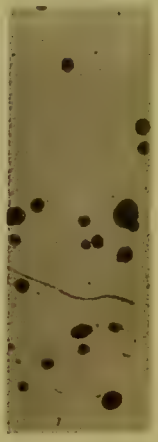


1



2

3

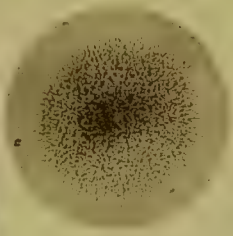


4

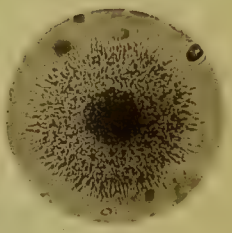
5

6

7

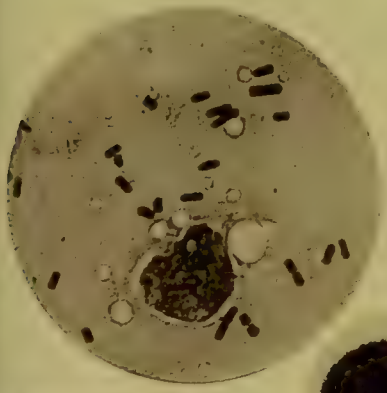


8

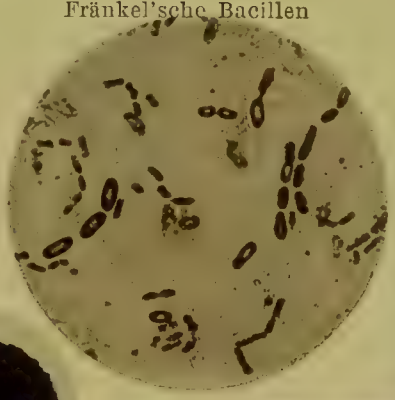


9

Fränkel'sche Bacillen

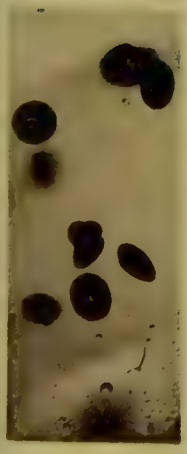


10

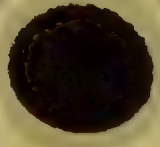


11

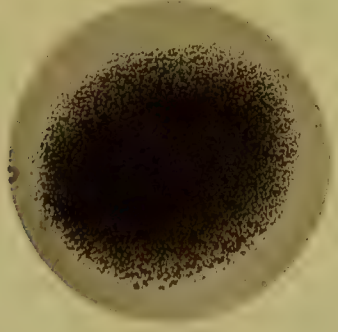
12



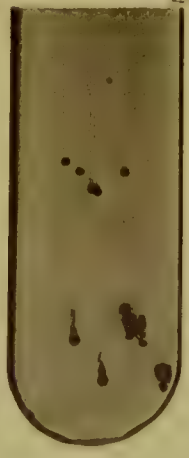
13



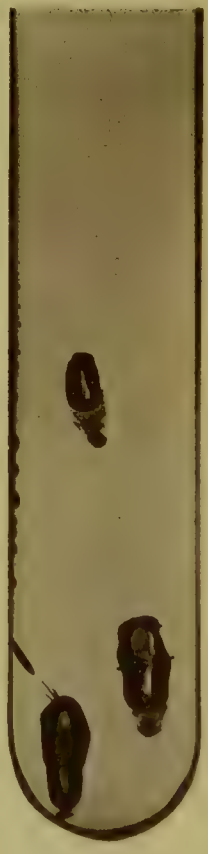
14



15



16



17

v. Hibler, phot.

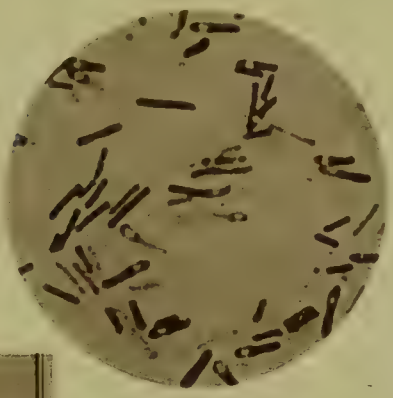
J. B. Obernetter, München, reprod.

Verlag von ***Gustav Fischer, Jena.***

E. v. Hibler, Rauschbrand.

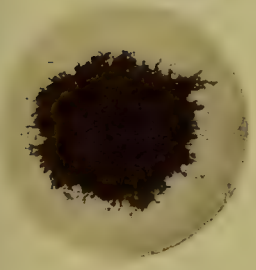
Bacillen des Malignen Oedems (Koch)

1

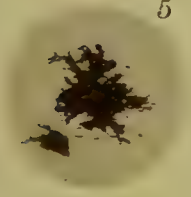


2

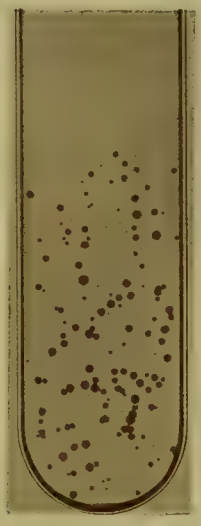
3 4



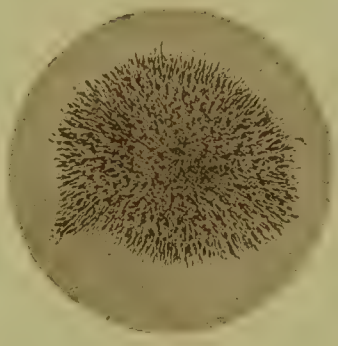
5



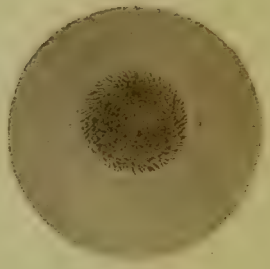
6



7

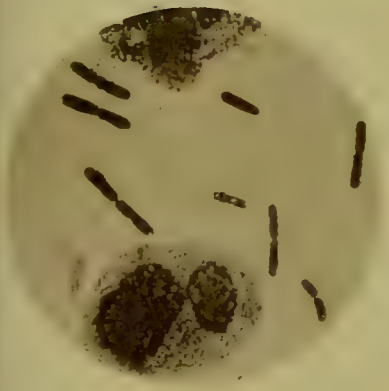


8

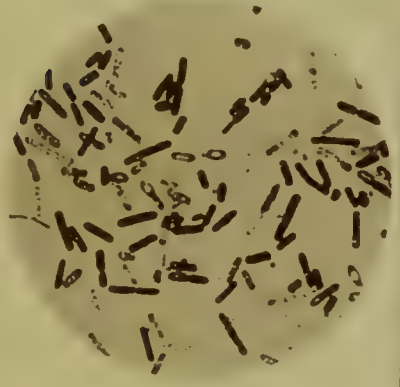


9

Novy'sche Bacillen

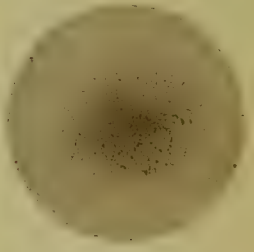


10

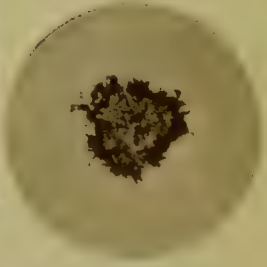


11

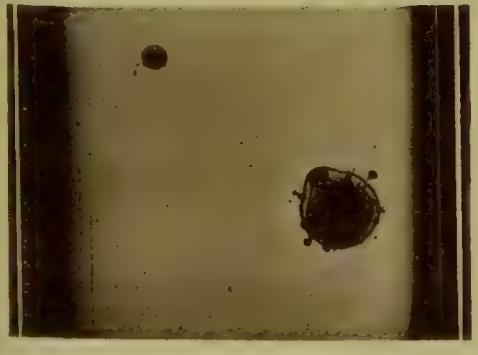
12



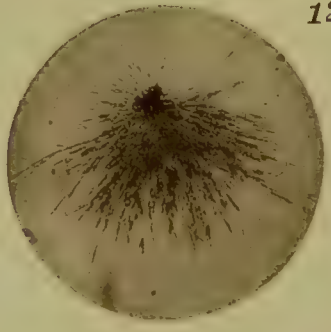
13



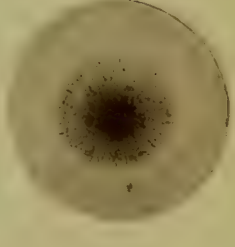
14



15



16



17

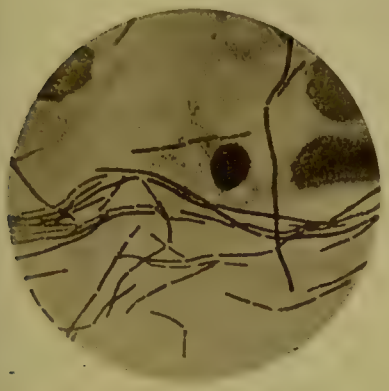
E. v. Hibler, phot.

J. B. Obernetter, München, reprod.

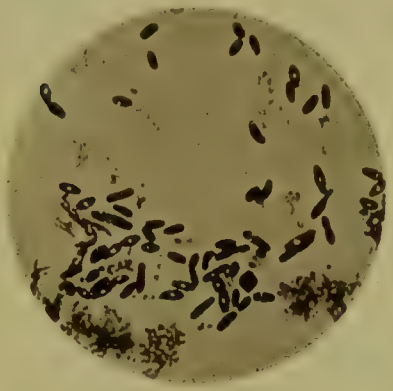
Verlag von Gustav Fischer, Jena.

E. v. Hibler, Rauschbrand.

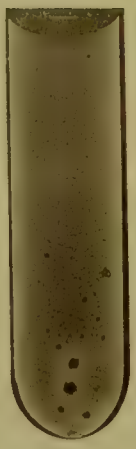
Ghon-Sachs'sche Bacillen



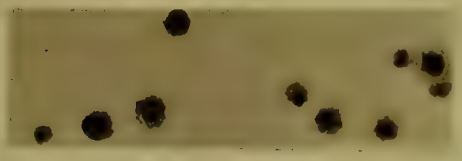
1



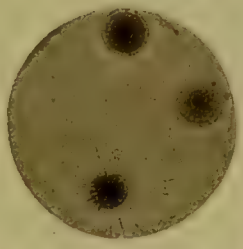
2



3

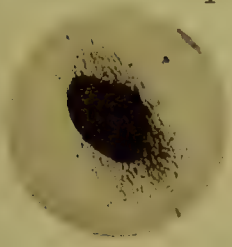


4

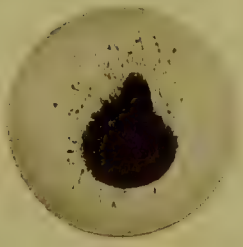


7

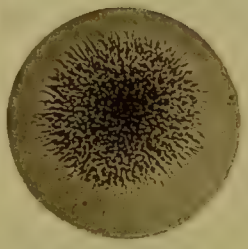
9



5



6



8

Gasbrandbacillen (Nr. XI E. v. Hibler's)

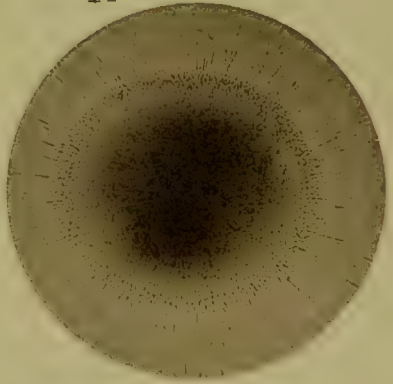
10

11

15

12

13



14

E. v. Hibler, phot.

J. B. Obernetter, München, reprod.

Verlag von Gustav Fischer, Jena.

LIBRARY

XIII.

Immunität und Schutzimpfungen bei Rauschbrand des Rindes.

Von

Prof. Dr. **Th. Kitt**

in München.

In einer Reihe von Publikationen aus den Jahren 1890—1887, und sodann in ihrem preisgekrönten Werke über die Pathologie des Rauschbrandes haben Arloing, Cornevin & Thomas eine große Anzahl von Forschungen zur Kenntnis gebracht, deren praktisches Ergebnis vorzugsweise in der Auffindung von Schutzimpfungsmöglichkeiten gegen diese viehwirtschaftlich ziemlich wichtige Rinderkrankheit bestand.

Das Ziel, von der Seuche gefährdete Tiere gegen diese widerstandsfähig zu machen, ist auf verschiedene Arten von Impfmethoden und variiertem Impfstoffherstellungsverfahren erreicht worden, die jedoch alle an manchen, in der Natur der Sache liegenden Unsicherheiten leiden und, trotzdem sie in der Praxis Erfolge aufzuweisen hatten und deshalb in immer größerem Umfange Verwendung finden, bei experimenteller Kontrolle durch Irregularität der Wirkung auffallen und wissenschaftlicher Erklärung noch Rätsel zu lösen geben.

Im nachstehenden sind die hauptsächlichsten dieser Methoden, deren Aufbau, Reihenfolge und Wechsel natürlich von dem jeweiligen Stande und den Fortschritten der allgemeinen biologischen Forschung beeinflußt wurde, aufgezählt und die Immunitätsverhältnisse tunlichst zu erklären gesucht; die vielerlei Besonderheiten, welche bei der Rauschbrandimmunisierungsfrage in Betracht kommen, lassen sich im engbegrenzten Rahmen eines Buchkapitels nur andeuten und möge näher Interessierten daher der Hinweis auf die zitierten Spezialarbeiten dienlich sein.

Vollvirulente lebende Rauschbrandkeime = frischer oder getrockneter bacillen- und sporenhaltiger Fleischsaft rauschbrandiger Tiere oder virulente Blutbouillonkulturen verursachen bei Rindern die tödliche Erkrankung gewöhnlich nur bei subkutaner oder intramuskulärer Impfung, wenn eine Dosis von $^1/_4$—1 ccm appliziert wird, jeweils werden sogar größere Dosen (2 g getrocknetes Virus) von einzelnen Individuen vertragen, indem dabei nur örtliche Anschwellungen in Form breiten entzündlichen Oedems entstehen, nach dessen Resorption völlige Genesung und erhöhte Immunität eintritt.

Bei den Versuchen über das zur tödlichen Infektion nötige Quantum Rauschbrandvirus ermittelten Arloing, Cornevin & Thomas zunächst, daß dasselbe vollvirulente Material, wenn es **intravenös** oder **intratracheal** einverleibt wird, in Dosen von 1—6 ccm in der Regel keinen Rauschbrand, sondern nur eine vorübergehende febrile Allgemeinerkrankung bedingt und schon nach einmaliger solcher Impfung die Tiere sich immun gegen subkutane oder intramuskuläre Impfung erweisen; bei einer Dosis von mehr als 10 ccm Muskelsaft kann aber auch die intravenöse Impfung todbringend sein, ebenso besteht, wenn bei der intravenösen oder intratrachealen Injektion eine geringe Menge Impfflüssigkeit daneben ins lockere Zellgewebe gerät, die Gefahr, daß eine ausgebreitete Rauschbrandanschwellung einsetzt und das Tier dem Tode überliefert. Wegen dieses bei Massenimpfungen schwer vermeidlichen Zufalls des Danebenlaufens einiger Tropfen Impfflüssigkeit und des damit verbundenen Risikos, konnte diese an sich einfache Methode der Schutzimpfung, obgleich sie von den Entdeckern mit Erfolg an mehreren hundert Rindern probiert worden war, sich nicht in der Praxis einbürgern.

Den Erklärungsgrund für die Unschädlichkeit der beiden Impfungsarten liefert wahrscheinlich der Umstand, daß die Bacillen und Sporen des Rauschbrandes beim Eintritt in die Blutbahn und von der Lunge aus in die Blutkapillaren rasch durch die Blutflüssigkeit eine Trennung und Zerstreuung finden und so vereinzelt in abgeschlossenen Endothelröhren zirkulieren, während die Bedingungen für lokale Vegetation nur im lockeren intermuskulären und subkutanen Zellgewebe gegeben sind. Daß größere Quantitäten des Materials Schaden bringen, mag darin liegen, daß hierbei eben ganze Haufen Bacillen da und dort in Muskelkapillaren sich festlegen und, wenn hierdurch in örtlicher Giftwirkung die Gefäßwand alteriert wird, die Bacillen in das Zellgewebe auszutreten vermögen. Wenn nämlich einem intravenös geimpften Tiere, solange sein Blut von den Rauschbrandbacillen bevölkert ist, Muskelkontusionen beigebracht werden, so entstehen an solchen, von der Impfstelle entfernten traumatisch lädierten Fleischteilen perniziöse Rauschbrandanschwellungen; der Rauschbrandbacillus findet offenbar in solchen gequetschten Stellen einen Ausweg aus den Blutgefäßen und vermehrt sich dann in dem sugillierten Gewebe.

Subkutane Impfung minimaler untertödlicher Dosen des Vollvirus hinterläßt unter geringen allgemeinen Reaktionssymptomen Immunität; da aber ein exaktes Abmessen der nötigen allerkleinsten Menge schwierig ist, weil sich die Dosis nicht nach Maß und Gewicht des virulenten Fleischsaftes, Fleischquantums oder der Kulturflüssigkeit richtet, sondern nach der Zahl, Reife und Toxizität der Infektionserreger und diese sehr ungleich in den Preßsäften rauschbrandiger Tiere und noch ungleicher in den einzelnen Kulturen ist, konnte diese Methode nicht praktikabel gemacht werden.

Für den Effekt subkutaner Impfung ist, wie Arloing, Cornevin & Thomas lehrten, auch die lockere oder dichte Beschaffenheit des Zellgewebes sowie die Lokaltemperatur der Impfstelle mit maßgebend. Je weiter vom Rumpfe entfernt eine subkutane Impfung mit virulentem Rauschbrandmaterial vollzogen wurde, desto geringer fiel die örtliche Reaktion aus. Eine Impfung am distalen Schwanzende beim Rinde, ganz an der Spitze

der Schweifquaste bis zu 10 cm oberhalb derselben mit 10 bis 20 Tropfen virulenten Muskelsafts rief gewöhnlich nur mäßige Anschwellung ohne schlimmen Ausgang hervor; wurde aber die Impfung 20 cm über dem Schwanzbüschel, also näher zur Schwanzwurzel gemacht, so traten sowohl hier wie auch entfernt von der Impfstelle rauschbrandige Anschwellungen auf. Wenn durch Umhüllung des Schweifes mit schlechten Wärmeleitern die Temperatur lokal erhöht wurde, brachte die Impfung am Schweifende eine stärkere Reaktion*).

Das Zustandekommen der Immunität der am Schweife inokulierten Rinder wird damit erklärt, daß die Sporen oder Bacillen in dem straffen und niedriger temperierten Bindegewebe des Schweifes nur langsam sich vermehren und nur sparsam von der Impfstelle aus ins Blut und Fleisch gelangen, so daß der Organismus Zeit hat, seine Abwehreinrichtungen spielen zu lassen, die in der Phagocytose und Antikörperproduktion gipfeln.

Auf diesen Versuchsergebnissen und Erwägungen fußend hat Thomas eine einfache Methode ausgedacht, durch welche eine minimale Dosierung und ein verlangsamter Uebertritt des Virus in die Säftemasse des Körpers angestrebt wird, nämlich die **Rauschbrand-Fadenimpfung** (Vaccination par le fil virulent, englisch Black legine genannt), darin bestehend, daß ein kleines Bündel mit Rauschbrandvirus getränkter Baumwollfäden mittels einer besonderen Impfharpune unter die Schweifhaut eingezogen wird und hier liegen bleibt.

Bei diesem Verfahren, welches nach Angabe des Autors an mehr als anderthalb Millionen Rindern mit bestem Erfolge ausgeführt wurde, wird durch die entzündliche Exsudation, die der Fremdkörper hervorruft, allmählich der daran getrocknete Saft gelöst und werden sukzessive kleine Portionen des Virus resorbiert. Es soll in dem Faden, den man an Ort und Stelle belassen soll, geradezu eine lokale Kultur der Rauschbrandbacillen sich entwickeln, derart, daß ein ein ganzes Jahr inseriert gebliebenes Fadenstück noch imstande ist, bei Impfung ein Meerschweinchen in 24—50 Stunden zu töten. Die Immunitätsreaktion bei den Rindern ist so gering, daß die Tiere keine wesentliche Störung des Allgemeinbefindens erleiden; Impfrauschbranderkrankung soll selten vorkommen, indes sind in Elsaß-Lothringen und Ungarn in größerer Anzahl Todesfälle zu verzeichnen gewesen.

Ursprünglich benützte Thomas natürliches Virus, nämlich Fleischsaft vom Rinde oder von geimpften Meerschweinchen zur Imprägnierung der Fäden, nach einer anderen Angabe verwendete er auch zweierlei abgeschwächte Vaccins, nach neuerer Meldung (Leclainche-Nocard, 3. Aufl., S. 433, Fußnote) ein mittelst Passage durch den Frosch abgeändertes Virus.

Aehnlich ist die von Poels geübte Methode der Impfung mit Wattebäuschchen, die in virulente Reinkulturen eingetaucht und dann getrocknet werden; zur Impfung werden sie unter die Haut des Schweifes geschoben.

Beim Schafe, dessen Schweifhaut nicht so dicht wie beim Rinde den Wirbeln anliegt, sondern lockeres Zellgewebe als Unterlage hat, verursacht die Impfung an der Schweifspitze eine starke Anschwellung und Allgemeinerkrankung, durch Anbringung eines Eisbeutels kann indes die örtliche Reaktion hintangehalten werden.

In den Jahren 1904—1906 sind nach diesem Verfahren in Holland 21329 Kälber geimpft worden; der Verlust bezifferte hernach auf 1,0—1,4 Proz.

Aus ihren vielseitigen Studien über die Eigenschaften des Rauschbranderregers, namentlich über die Tenazität der Rauschbrandsporen gegen Austrocknen und thermische Einflüsse gelangten Arloing, Cornevin & Thomas zu einer Methode, einen relativ ungefährlichen **Impfstoff durch Erhitzung getrockneten Rauschbrandfleischsaftes** bei der hohen Temperatur von 85—104° C zu präparieren, und zwar in zwei Vaccinsorten, einem schwächeren I. Vaccin und einem stärkeren II. Vaccin. Die Herstellung geschieht in der Art, daß bei 32—40° C getrockneter Rauschbrandfleischsaft, der stets Sporen enthält, die in diesem Zustande ein Jahrzehnt lang virulent bleiben und hohe Hitzegrade aushalten, mit Wasser angefeuchtet wird und ein Teil davon (I. Vaccin) sechs Stunden auf 100—104° C, der andere (II. Vaccin) ebenso lang auf 85—90° C erhitzt wird.

Das hierbei wieder trocken gewordene Material wird in einer Kaffeemühle fein gemahlen und in Papierkapseln aufbewahrt. Zur Impfung wird es unter aseptischen Kautelen (ausgekochte Utensilien) in einem Mörser mit abgekochtem Wasser zur Lösung gebracht, durch ein Leinwandstück filtriert und die hiermit gewonnene rötlichbraune Flüssigkeit gelangt dann zur subkutanen Verimpfung. Dieselbe wird am Schweife vorgenommen, indem nach Abscheren der Haare drei Handbreiten oberhalb des Schweifendes eine als Troikar geformte Kanüle unter die Haut geführt wird und nach Abnahme des Troikarstifts mit der Injektionsspritze die entsprechende Dosis Impfstoff (1—2 cg des Pulvers) zur Injektion kommt; durch Anlegen einer Bindfadenligatur, die man nach kurzer Zeit wieder entfernt, wird das Zurückfließen des Impfstoffes aufgehalten. Der II. Vaccin wird 10—14 Tage nach der ersten Impfung etwas tiefer, zwei Handbreit oberhalb des Schwanzendes in derselben Weise appliziert.

Diese 1883 publizierte Impfmethode ist im Laufe der letzten 20 Jahre an mehreren hunderttausend Tieren ausgeführt worden und liegen zahlreiche statistische Mitteilungen von Strebel, Hess, Sperk, Suchanka, Hafner, Hutyra vor, welche in der Gegenüberstellung der Häufigkeit der Rauschbrandfälle bei nichtgeimpften auf denselben Rauschbrandweiden gesömmerten Tieren für den prophylaktischen Wert des Verfahrens sprechen, indes auch mehr oder minder häufige Verluste durch Impfrauschbrand registrieren.

Insofern die zweimalige Vornahme der Impfung am Schweife etwas umständlich und zeitraubend ist, lag es nahe, eine Vereinfachung des Verfahrens anzustreben, einmal durch Applikation des Impfstoffes an der Schultergegend, woselbst die Injektion leichter von statten geht, zweitens durch nur einmalige Impfung mit einem in der Virulenz gerade die Mitte zwischen I. und II. Vaccin haltenden Virus. Beide Variationen haben teils günstige, teils ungünstige Resultate gehabt, Anhänger und Gegner gefunden.

Arloing, Cornevin & Thomas hatten das Postulat solcher Vereinfachung schon in Erwägung gezogen, aber als unsicheres und gewagtes Unternehmen gedacht. In der Schweiz wurde die Schulterimpfung mit dem Lyoner sonst zur Schweifimpfung benutzten Stoff probiert, hatte anfangs zufriedenstellenden Verlauf, wurde aber aufgegeben, da späterhin ziemlich viel Impfrauschbrand-

fälle bei solcher Anwendungsweise in Erscheinung traten. Ueber gute Ergebnisse berichtete SUCHANKA.

BRÉMOND in Oran hat in den Jahren 1886—1895 mehr als 50000 Rinder mit nur einmaliger Schulterimpfung, und zwar mit Lyoner II. Vaccin geimpft, während GUILLOD & SIMON auch die Brusthaut (M. iliospinalis) als Applikationsstelle wählten.

In großem Umfange wurde die einmalige Schutzimpfung an der Schulter in Nordamerika durchgeführt, wo das Institut of animal industry laut eines von NÖRGAARD verfaßten Berichtes in der letzten Zeit jährlich für etwa $1^1/_4$ Millionen Rinder Impfstoffdosen an die Farmer der Rauschbranddistrikte versendet und die Statistik eine bedeutende Minderung der Rauschbrandfälle als Ergebnis verzeichnete (früher 5—35 Proz. Verlust, seit Einführung der Schutzimpfung 0,5—1 Proz.). Der Impfstoff wird in Amerika nicht mit dem bloßen Fleischsafte, sondern mit Fleischpulver, das auf 93—94° im Oelbad erhitzt wird, hergestellt.

Die Verwendung von Fleischpulver an Stelle des Fleischsaftes, seinerzeit von mir ausprobiert, bedeutet eine bessere Ausnützung des vom Tierkörper zu gewinnenden Materials und ist neuzeitlich eben deshalb mehr in Gebrauch gekommen (in Amerika, Ungarn, Afrika). Verschiedene Versuche über die Tenazität der Rauschbrandsporen führten mich darauf, daß dieselben innerhalb der getrockneten Fleischpartikel sogar im strömenden Dampfe ein 5—6-stündiges Erhitzen aushalten und solch erhitztes Fleischpulver ebenfalls immunisierende Eigenschaften besitzt. Da eine Reihe von Experimenten die Brauchbarkeit eines in dieser Art hergestellten Impfstoffes zur einmaligen Schutzimpfung an der Schulter darlegten, und besonders die Gefahr der Impfrauschbrandfälle bei diesem Impfstoffe sich wesentlich geringer zeigte als bei trocken erhitzten Vaccins, gewann dieser Impfstoff Anhänger und kam in den letzten 20 Jahren in Bayern umfangreich zur Anwendung, nachdem die Berichte aus der Praxis alljährlich sehr zufriedenstellende Resultate darüber vermeldeten.

Auch PREISZ in Budapest, THEILER in Transvaal und Mc. FADYEAN in England bedienten sich des Erhitzungsverfahrens im strömendem Dampfe und bestätigten die Möglichkeit, daß auch diese Art Impfstoffe gegen Rauschbrand hergestellt werden kann.

Im Laufe wiederholter Experimente ersah ich jedoch Ungleichheiten und Mängel der Wirkung des im Dampf präparierten Impfstoffes, die ich dem verschiedenen Reifungszustande der Sporen und den Stammesunterschieden der jedesmal von anderen Tieren zu sammelnden Muskelquantitäten zuschrieb; denn schon je nach Art und Schnelligkeit des Trocknungsprozesses ergeben sich Differenzen in der Tenazität der Sporen, wie neuerdings auch FOTH dargelegt hat. Zunächst suchte ich diese Qualitätsverschiedenheiten durch Mischung mehrerer Rauschbrandstämme auszugleichen und eine gewisse Polyvalenz des Impfstoffes zu erreichen, wie dies auch von POELS neuzeitlich ausgeführt wird.

Weitere experimentelle Prüfungen, durch welche ich die Ursache fehlschlagender und inkonstanter Wirkung des im strömenden Dampf präparierten Impfstoffes und überhaupt die Bedingungen des Schutzeffekts der mittels Erhitzung hergestellten Vaccins zu ergründen suchte, brachten mich darauf, daß es sich bei dem Erhitzungsverfahren weniger um eine Abschwächung als um eine Zahlminderung der Rauschbrandkeime handelt und die Schutzimpfung mit erhitztem Virus nicht viel anderes ist als eine Impfung

mit verdünntem, sparsam Virus enthaltendem Fleischsaft, wobei allerdings die Erhitzungsprozedur teilweise den Einfluß haben mag, daß die Sporen an Toxizität einbüßen oder langsamer auskeimen.

Ursprünglich bestand bei den französischen Autoren die Meinung, daß durch die Erhitzung sich eine Abschwächung vollziehe, indes haben schon Leclainche & Vallée darauf hingewiesen, daß die Abschwächung nicht als erbliche Eigenschaft der Keime (wie bei Milzbrandvaccins) gegeben ist, sondern nur in dem Sinne, daß die erhitzten Sporen bzw. Bacillen des Toxins verlustig gingen, d. h. dieses labile Gift durch die Erhitzung unwirksam würde; auch Schattenfroh & Grassberger haben daran gedacht, daß bei der Erhitzung eine quantitative Auslese geschaffen wird oder außerdem die Sporen so alteriert werden, daß sie langsamer auskeimen. Die ungleiche Tenazität, welche sich zeigt, je nachdem die Fleischstücke von einem notgeschlachteten oder verendeten Tiere stammen, je nachdem das Fleisch kürzere oder längere Zeit und bei verschiedenen Temperaturen lagert und getrocknet wird, habe ich schon früher auf den verschiedenen hierbei erfolgenden Reifezustand der Sporen zurückgeführt und der Umstand, daß bei größeren Dosen des dampferhitzten Fleischpulvers (2—6 dg) nicht selten Schafe an Rauschbrand erliegen und ab und zu trotz geringster Dosis tödliche Impfrauschbrandfälle bei Rindern vorkamen, sprach dafür, daß in dem Impfpulver auch vollvirulente Sporen in verringerter Zahl zurückbleiben, wahrscheinlich solche, die in längerer Reifung besondere Lebenszähigkeit erlangt haben.

Daß tatsächlich durch die Erhitzung in dem Fleischpulver die meisten Keime zugrunde gehen, eine numerische Auslese, bei der nur eine gewisse Anzahl von Sporen sich resistent verhält, erfolgt, ist daraus zu entnehmen, daß bei Aussaaten des erhitzt gewesenen Fleischpulvers in Gehirnbreibouillon und Blutbouillon, den beiden besten Nährböden, aus Portionen von der Quantität eines halben Teelöffels oft gar nichts wächst, also Quantitäten von 0,5—1 g Pulver oft kein vegetationsfähiges Material mehr enthalten, und während die eine Probe des auf flachem Glasteller im Dampf gewesenen Fleischpulvers steril erscheint, kann die unmittelbar daran stoßende Partie desselben Pulvers Kulturen liefern; die widerstandsfähigeren, bzw. keimfähig gebliebenen Sporen sind also in dem erhitzten Pulver ungleich verteilt, bzw. nur stellenweise noch vorhanden.

Ferner sind die aus erhitzt gewesenem Impfstoff in Blutbouillon gewinnbaren Kulturen gewöhnlich sofort in I. Generation vollvirulent und kann man keinen abgestuft weniger virulenten Stamm, keinen I. oder II. Vaccin daraus züchten; manchmal erweisen sich allerdings solche aus erhitztem Material gezüchtete Keime für Schafe weniger virulent, für Meerschweinchen bleiben sie prompt tödlich.

Eine sichere Unterlage, daß die geringere pathogene Wirkung und der Schutzeffekt der erhitzten Rauschbrandimpfstoffe einerseits durch Zahlverminderung der Rauschbrandkeime (infolge Abtötung der weniger resistenten) bedingt ist, geben die quantitativen Bestimmungen, welche H. Regn an verschiedenem Rauschbrandmaterial vorgenommen hat. Regn fand in Fleischproben von spontanen Rauschbrandfällen durchschnittlich 3000—5000 Sporen im Milligramme; das Maximum betrug 1 202 000 pro mg. In Fällen experimentellen Rauschbrandes schwankte die Sporenzahl zwischen 213—133 000. Durch das Altern der getrockneten Fleischsaftproben minderte sich jeweils die Zahl der keimfähigen Sporen, so daß z. B. in einer avirulent gewordenen siebenjährigen Probe nur 6 Sporen im Milligramm, in einem anderen fünfjährigen Material vom Rind 100 Sporen, in einem weiteren fünf Jahre alten Material indes noch 2100 Sporen zu konstatieren waren. Dagegen waren die erhitzten Vaccins sämtlich auffallend keimarm; die Berner Impfstoffe enthielten im Minimum 5 Keime, im Maximum nur 22, diejenigen von Lyon im Minimum 23 Keime, im Maximum 262 pro Milligramm; Impffäden von Thomas

enthielten 30 Keime im Milligramm. Da die bei Schutzimpfungen gegebene Dosis zehnfach größer ist (0,01 g), hielt Regn eine Schlußfolgerung aus diesen Zählungsergebnissen noch für verfrüht, aber insoferne nichterhitztes Fleisch, welches 1015—2460 Keime enthielt, die Versuchstiere am Leben ließ und nach meinen Versuchen mit getrocknetem älteren, nicht erhitzten Fleischsaft, Dosen von 0,01—0,1 bei Rindern und Schafen sehr häufig keine Erkrankung bewerkstelligen, glaube ich, daß zur tödlichen Infektion eben das Vorhandensein größerer Quantitäten vollvirulenter Sporen nötig ist, als durchschnittlich selbst in einem Multiplum der erhitzten Impfstoffe enthalten zu sein pflegen.

Andererseits wird die Wirkung der Impfstoffe als abhängig von der Toxizität des Virus gedacht.

Duenschmann & Roux, Leclainche & Vallée haben zuerst auf die toxischen Eigenschaften der Rauschbranderreger aufmerksam gemacht und die beiden letztgenannten Forscher schon sehr giftige Filtrate hergestellt, später gelang es dann Grassberger & Schattenfroh, durch passende Zusammenstellung der Nährbouillon (Zusatz von vergärenden Substanzen, wie Zucker und milchsaurem Kalk) sowie durch Ergründung einiger biologischer Besonderheiten des Infektionserregers die Bedingungen zu eruieren, unter denen der Rauschbrandbacillus zu außerordentlich üppigem Wachstum und starker Toxinbildung in den künstlichen Kulturen sich anschickt; indes ist es fraglich, ob Schattenfroh & Grassberger immer mit Reinkulturen gearbeitet haben (vgl. v. Hibler l. c. p. 228).

Gleichzeitig machten Grassberger & Schattenfroh ein Verfahren ausfindig, welches die bei den üblichen Filtrationsmethoden sich ergebenden Verluste des Toxingehaltes der Filtrate ausschaltet, indem sie statt der das meiste Toxin zurückhaltenden Filter Klärpulver verwenden; deren Benutzung befreit die Bouillonkultur von den lebenden Keimen, ohne den Toxingehalt der keimfreien Flüssigkeit wesentlich zu mindern. Mit den reinen Giftlösungen, die in bestimmten Dosen bei Verimpfung die typischen anatomischen Veränderungen des Rauschbrandes (mit Ausnahme der nur von lebenden Bakterien verursachten Gasbildung) hervorrufen und tödlich giftig wirken, somit das echte Rauschbrandtoxin enthalten, konnten Grassberger & Schattenfroh bei geeigneter Dosierung eine Giftfestigung, insbesondere beim Rinde erzielen. Bereits nach einmaliger Injektion, vorausgesetzt, daß stärkere Reaktionserscheinungen eingetreten waren, erwarben die Rinder einen merkbaren Schutz vor dem Rauschbrandtoxin, der sich nach 2—3maliger Wiederholung der Behandlung in steigender Dosis wesentlich verstärken ließ.

Der Laboratoriumsversuch hatte die Hoffnung erweckt, daß es möglich sei, durch solche alleinige Toxinbehandlung Rinder gegen Rauschbrand widerstandsfähig zu machen und glaubte Schattenfroh eines Serums entraten zu können (Oesterr. tierärztl. Centralbl. vom 10. VIII. 1902); als aber die Sache in der Praxis versucht wurde, schlug sie ganz fehl (von 306 Impfungen gingen 23 an der Giftwirkung zugrunde und erkrankten 40—50 Stück schwer).

Bei Meerschweinchen war durch Toxinbehandlung eine Giftfestigkeit nicht zu erreichen, einer späteren Angabe Grassbergers & Schattenfrohs zufolge (Handb. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, 909, 1908) gelang es mit Toxongemischen, aber auch die giftfestesten Meerschweinchen waren nicht im geringsten gegen nochmalige Rauschbrandinfektion gefeit.

Wie erwähnt haben Leclainche-Vallée die Meinung ausgesprochen, daß die durch Erhitzung in einen Schutzimpfungsstoff umgewandelten Keime noch ihr Toxin besitzen, dieses aber durch die Erhitzung alteriert oder modifiziert ist; ihre Forschungen legten dar, daß durch längere oder stärkere Erhitzung ganz entgiftete Sporen wirkungslos werden und dann keine Immunität geben, und zwar weil sie durch Phagocytose rasch zerstört werden. Um den Sporen das Toxin zu nehmen, bedienten sich die genannten Forscher 5 Tage alter Kulturen, die in Martinscher Bouillon hergestellt wurden und in ganz gefüllten und zugeschmolzenen Röhren im Wasserbad einer Temperatur von 80—85° zwei- bis dreistündig ausgesetzt wurden; derart erhitzte Kulturen bzw. deren Sporen sind für Meerschweinchen ganz ungiftig. Die Sporen haben ihre Kulturfähigkeit vollständig bewahrt, sie geben sofort wieder virulente Kulturen, nur im Gewebe keimen sie nicht aus.

Wie die histologische Untersuchung lehrte, werden diese Sporen von Leukocyten aufgepackt; oft sind 12—15 Sporen im Leibe dieser Zellen zu sehen. Es vollzieht sich die Phagocytose schon in 12—48 Stunden (auch bei intraperitonealer Impfung) und verbleibt subkutan nur ein kleiner entzündlicher Impfknoten, der nach 14 Tagen verschwindet. Die Masse der Sporen, welche solcher Art im Körper eines Meerschweinchens weggeschafft und als unschädlich ertragen wird, konnte auf 3—20 Millionen berechnet werden.

Das Zustandekommen der Phagocytose, Ausbleiben der toxischen Infektion und ebenso die Immunität erklärt sich, wie Leclainche-Vallée dartun, daraus, daß durch die Erhitzung das Toxin seine negativ chemotaktische Wirksamkeit einbüßt, bzw. das den Sporen momentan anhaftende Toxin zerstört wird. Es ist hierdurch die Zuwanderung der Leukocyten nicht mehr gehemmt und diese Zellen verzehren und vernichten die Sporen, ehe letztere auskeimen.

Interessante Versuche zeigten nun, daß alles, was negative Chemotaxie wieder im Umkreis injizierter Sporen herbeiführt, so daß die Leukocyten an der Zuwanderung wieder gehindert werden, das Auskeimen der Sporen im Gewebe begünstigt, so daß die toxinfrei gewesenen Keime nunmehr eine tödliche Infektion durch rasche Wiedergewinnung ihrer Virulenz entfalten können.

Wenn z. B. zu inoffensiven reinen Sporen eine gewisse Dosis filtriertes Toxin (in minimo 1 ccm zu 1 ccm Sporen) gegeben wird, keimen die Sporen aus und das Tier erliegt dem Rauschbrande. Ferner bewirkt dasselbe die Zugabe von etwas Milchsäure, welche ausgesprochen negativ chemotaktisch die Leukocyten beeinflußt. (Früher glaubte man, die Milchsäure erhöhe die Virulenz abgeschwächter Sporen, der Effekt ist aber, wie Vaillard & Vincent, Massart & Bordet auch bei Tetanus gezeigt haben, der negativen Chemotaxie zuzuschreiben.) Von erhitzten Sporen, welche millionenweise vertragen werden, genügt eine zehnfach kleinere Dosis zur Erzeugung einer klassischen Rauschbrandinfektion, wenn ein Tropfen Acidum lacticum mit eingespritzt wurde: die Meerschweinchen gehen in 18—24 Stunden zugrunde und zeigen die massenweise ausgewachsenen Bacillen in dem hämorrhagisch infiltrierten Gewebe.

Die Bedeutung der Phagocytose für das Nichtzustandekommen der Infektion wurde durch das sinnreiche Experiment, mit sterilem Sande vermischte avirulente Sporen einzuspritzen, illustriert. Wenn die avirulente Sporenkultur mit Sand gemengt, dann getrocknet und verrieben wird, gibt das kleine Körnerklümpchen; werden solche

subkutan eingespritzt, so entsteht fast immer eine tödliche Rauschbrandinfektion. Denn nur die auf der Oberfläche der Sandkonglomerate haftenden avirulenten Sporen konnten von den Phagocyten angegriffen und vertilgt werden, die zwischen den verklebten Sandkörnern eingeschlossenen haben in ihrer geschützten Lage in dem warmen Körpergewebe Zeit und Gelegenheit auszukeimen, und produzieren dabei wieder das tödliche Gift.

Das letale Ende der so geimpften Meerschweinchen erfolgt etwas später als gewöhnlich, nämlich in 3—4 Tagen. Wenn man die Sandbröckchen mit den avirulenten Sporen in kleine Papiersäcke gehüllt ins Gewebe bringt, sind sie vor Phagocytose noch mehr geschützt und keimen daher reichlicher und der Tod an Rauschbrand erfolgt schneller. Die Gasentwickelung ist dabei eine sehr beträchtliche, so daß die Haut in breitem Umfange abgehoben wird; in dem Säckchen findet sich die Stäbchenform des Infektionserregers und selten einige Leukocyten und die Aussaat des Inhalts gibt eine virulente Reinkultur.

Diese Experimente machen uns die Entstehung mancher Impfrauschbrandfälle verständlich, indem aus Fleisch hergestellte Vaccins häufig allerhand Begleitbakterien enthalten, unter denen sich solche finden können, welche gleichfalls negative Chemotaxie bewirken und so die Infektion mit Rauschbrand, bzw. die Auskeimung der Sporen begünstigen; auch durch Instrumente und Hautschmutz können bei der Impfung solche favorisierende Bakterien zugleich mit dem Rauschbrandvirus ins Gewebe gelangen. (Leclainche & Vallée haben über diese Angelegenheit Einzelheiten publiziert.)

Es erscheint als selbstverständlich, daß mit der technischen Vereinfachung der Kulturmethoden daran gegangen wurde, statt des oft unreinen und unsicher wirkenden Fleischsaftvirus die **Schutzimpfungen mit Reinkulturen** auszuführen; die Möglichkeit der Immunisierung mit Kulturen des Bacillus sarcophysematos bovis ist zuerst von Kitasato an Meerschweinchen, dann von mir (1894) an Schafen und Rindern dargetan worden, und fand durch Leclainche & Vallée volle Bestätigung, aber auch hier sind Besonderheiten und inkonstante Immunisierungseffekte zu verzeichnen, so daß von einer abgeschlossenen, mit Sicherheit brauchbaren Methode, bei der man keine Impfverluste riskiert, noch nicht gesprochen werden kann, sondern die Kulturimpfung noch immer Gegenstand variierter Versuche ist, wenngleich sie bereits in der Praxis in ziemlich ausgedehntem Maße Verwendung fand.

Die in einfacher Zuckerbouillon (Traubenzucker $1^1/_2$—3 Proz., Pepton 1 Proz., Kochsalz 0,5 Proz.) hergestellten Kulturen haben gewöhnlich von vorneweg oder schon nach wenigen Generationen so geringe Virulenz, daß eine Dosis von 1 ccm gewöhnlich nur Meerschweinchen (Mäuse und Tauben) tötet, für Schafe und auch Rinder selbst die Dosis von 3—5 ccm nicht todbringend, wohl aber immunisierend wirkt.

Mit Kulturen dieser Qualität, die ich teils unter Entfernung des Sauerstoffs mittelst Pyrogallol in Pasteurschen Impftuben, teils in $^1/_2$-Liter-Rollflaschen aërob herstellte, sind in Bayern und Oesterreich mit gutem Erfolge und geringen Impfverlusten mehrere Tausend Rinder geimpft worden. Allein bei meinen fortgesetzten Versuchen sah ich, daß nur die frischen Kulturen die gewünschte Immunitätswirkung äußern, und mit dem Aelterwerden der Bouillonkultur, sei es durch spontane Abschwächung, sei es durch Verquellung und Degeneration der vegetativen und germinativen Keime diese Wirkung nachläßt und die Dosierung nur unsicher zu bemessen ist. Bei Zusatz von sterilem Blut oder sterilen Rohfleischstücken

zur Bouillon, einer Methode, die zuerst von Theobold Smith, unabhängig von mir, desgleichen später von Tarozzi und anderen Autoren beschrieben wurde, erhält man ohne Anaërobtechnik, einfach in watteverschlossenen Reagenzgläsern bei Luftzutritt sehr üppige schäumende Kulturen, die in den ersten drei Tagen (Brutofen) stark virulent sind, beim Stehenlassen von Woche zu Woche aber an Virulenz in dem Sinne abnehmen, daß sie zwar immer, noch auf Monate hinaus virulente Sporen führen und bei Umzüchtung sofort neue virulente Kulturen liefern, aber offenbar infolge Minderung der Keimzahl an tödlicher Wirkung abnehmen. Denn nur in den ersten Züchtungstagen, so lange die Kultur schäumt, sind die Kulturen reich an vegetativen und sporenbildenden Wuchsformen, mit dem Aelterwerden und der Versporung wird die Keimzahl so gering, daß man Mühe hat, mikroskopisch die Bakterien in der Blutbouillon zu finden. Solche mehrwöchentlich stehengebliebene Blutbouillonkulturen können so inoffensiv sein, daß man Schafen davon 1—2 ccm unbeschadet einspritzen kann und werden die Tiere davon gut immunisiert, während von derselben Kultur, wenn sie frisch, d. h. nur 2—3 Tage alt ist, eine Dosis von 0,2 ccm ein Schaf zu töten pflegt und die von der inoffensiv gewordenen Kultur abgezüchtete neue sofort wieder in gleicher Weise tödlich pathogen ist. Also auch hier macht es hauptsächlich die Zahl der Keime aus, ob der Impfstoff tötet oder Immunität gibt. Man kann somit einfach auch mit alten Blutbouillonkulturen (ohne sie erhitzen zu müssen) Schutzimpfungen ausführen, wobei es nur darauf ankommt, die richtige Dosis zu nehmen. Arloing, Cornevin & Thomas haben ja schon darauf hingewiesen, daß man durch verdünnten frischen Rauschbrandfleischsaft in minimaler Dosis die Schutzwirkung erzielen kann. Aber ebenso wie am Fleischsaft die Ungleichheit des Keimgehaltes die Dosierung schwierig macht, ist dies auch bei den Blutbouillonkulturen der Fall.

Man kann zwar die Kultur trocknen und das Pulver in bestimmten Portionen abwiegen, aber der Trocknungsprozeß gibt wiederum zu Aenderungen der Qualität Anlaß; immerhin gibt solches Pulver einen in Wasser leicht löslichen Impfstoff, der in Dosen von 0,01—0,05 Schafe immunisiert, und ich habe denselben auch mit wasserlöslicher Stärke in Pastillenform gebracht und verwendet.

Wenn man solche getrocknete Blutbouillonkultur in zugeschmolzener Glasröhre in dem Dampfofen auf 5—6 Stunden auf 97, bzw. 100° erhitzt, ist der Impfstoff gewöhnlich von der Qualität, daß er in Dosen von 0,12 ccm (Pulver) Meerschweinchen an Rauschbrand tötet, von Schafen in der Dosis von 0,3 ccm vertragen wird und selbe immunisiert; dasselbe erhitzte Pulver gibt bei neuer Aussaat in Blutbouillon sofort eine virulente Kultur, welche in der Dosis von $^1/_2$—1 ccm Schafe an typischem Rauschbrand in 24 Stunden tötet. Gewöhnliche Bouillonkulturen werden durch Erhitzung auf 100° und jeweils schon bei $^1/_2$—1-stündiger Erhitzung auf 60—80°, trotzdem sie dabei noch so virulente Sporen bewahren, daß Meerschweinchen hiervon getötet werden, so abgeändert, daß auf ihre Schutzwirkung kein Verlaß ist.

Leclainche & Vallée bedienten sich zur Herstellung von Rauschbrandimpfstoff statt des Fleischsaftes der direkten Blutkultur vom rauschbrandigen Rinde, ebenso der Züchtung in reinem Pferdeblute, aber unter nachfolgender Erhitzung.

Das Blut frischer Rauschbrandkadaver ist nämlich in der Regel frei von fremden Keimen; es enthält nur vereinzelte Rauschbrandbacillen. Wenn solches Blut unter aseptischen Kautelen dem Herzen entnommen und in Glasröhren bei Blutwärme 48 Stunden gehalten wird, bilden die Bacillen darin Sporen; man trocknet dann das Blut in Petri-Schalen im Brutofen (3—4

Stunden), erhitzt eine Partie 7 Stunden bei 102°, eine zweite Partie bei 92° und hat dann einen reinen I. und II. Vaccin.

Zur Herstellung von Kulturen in Pferdeblut wird das aseptisch entnommene Aderlaßblut in Ballons gefüllt, mit Rauschbrandbacillen besät und der Glasballon unter Luftabsaugung zugeschmolzen. Im Brutofen wächst unter starker Gasentwickelung und mit Auflösung des Blutgerinnsels üppig die Blutkultur, sie ist reich an Sporen und wird durch die erwähnte Erhitzung in trockenes Impfpulver verwandelt.

Der bei 102° präparierte Blutimpfstoff (I. Vaccin) kann jungen Meerschweinchen in der Dosis von 5 cg schadlos verimpft werden; erst 10 cg töten Meerschweinchen von 100 g Gewicht. Der bei 92° präparierte II. Vaccin ist bei 2 cg Dosis noch ungefährlich, tötet aber bei 5 cg Dosis die Meerschweinchen (bei Zusatz von Milchsäure genügen 2 cg beider Vaccins, um Meerschweinchen an reinem Rauschbrand zu töten). Die mit den kleinen Dosen (2 cg) sukzessive geimpften Meerschweinchen erlangen solide und dauernde Immunität.

Während in gewöhnlicher Zuckerbouillon, ebenso in den nach Hata durch Zusatz von metallischem Eisenpulver oder Ferrosulfat hergestellten aëroben Bouillonkulturen die Virulenz rasch nachläßt, aber auch die Immunisierungskraft solcher Kulturen unzuverlässig wird, bewahren Bouillonkulturen, die nach Hatas Angaben mit Natriumsulfat versetzt sind, ihre Toxizität, so daß es gewagt ist, letztere als Schutzimpfstoff zu verwenden. Ebenso bleiben Kulturen in Gehirnbrei, welche Züchtungsmethode E. v. Hibler erfand, dessen Arbeiten überaus wertvolle Aufklärungen über die Biologie des Rauschbranderregers brachten, virulent.

Auch bei Züchtung in Martinscher Bouillon ist nach Leclainche-Vallée die Virulenz in der Regel so kräftig und permanent, daß es nicht ratsam wäre, ohne weiteres derartige Kulturen als Schutzimpfungsstoff zu benutzen. Eine frische Martin-Bouillonkultur tötet in der Dosis von 1 ccm Schafe in 24—36 Stunden, und mit 2 ccm konnte bei Schulterimpfung eine Kuh tödlich mit Rauschbrand infiziert werden; mit kleineren Dosen und älteren, durch Stehenlassen minder giftig gewordenen Kulturen wäre indes die Schutzimpfung möglich. Leclainche-Vallée fanden, daß solche virulente Kulturen durch zweistündige Erhitzung auf 70° so abgeschwächt werden, daß sie nur mehr große Meerschweinchen (300—650 g schwere) töteten (junge Meerschweinchen sind von Natur aus resistenter); bei zweistündiger Erhitzung auf 75—78° ist die Kultur in 1 ccm Dosis auch den großen Meerschweinchen nicht mehr todbringend. Die lebend gebliebenen Tiere erwiesen sich nach dieser Impfung so immun, daß eine 14 Tage später verimpfte Kultur, welche Kontrolltiere in 24 Stunden tötete, ihnen nicht schadet. Solche erhitzte Kulturen konnten Jungrindern ohne Gefahr an der Schulter in der Dosis von 2 ccm verimpft werden; es entstand keine lokale Reaktion, die Allgemeinstörung war unbedeutend und die betreffenden Rinder erlangten eine solide Immunität, denn sie blieben gesund, auch wenn man ihnen die virulentesten Reinkulturen am Thorax einspritzte. Durch die letztgenannte Kontrollimpfung erhöhte sich die Immunität derart, daß die Tiere sogar eine intramuskuläre Injektion von frischem Rauschbrandfleischsaft, welche sonst ein Rind in 36 Stunden tötet, vertrugen. Die betreffenden von Leclainche-Vallée mit Beispielen des Versuchsganges belegten Experimente zeigen, daß die Schutzimpfung mit Reinkulturen ein sehr zweckmäßiges und einfaches Verfahren sein kann.

Man bedient sich 5—8 Tage alter Kulturen, die fast nur Sporen enthalten, verteilt dieselben in starke Glasröhrchen, die zugeschmolzen und im Wasserbade auf 70° zweistündig erhitzt werden. Die lange Zeit dann aufbewahrungsfähige Kultur kann an der Schulter oder anderwärts subkutan oder selbst intramuskulär verimpft werden und genügt eine einmalige Impfung. Dabei kommen alle umständlichen Vorbereitungen, die man bei den pulverigen Vaccins treffen muß, in Wegfall; man bricht die zugeschmolzene Spitze der Glastube ab und kann den fertigen Impfstoff mit der Spritzenkanüle direkt aufnehmen.

Leclainche-Vallée sind der Meinung, daß man auch in der Praxis eine Nachimpfung mit virulenter Kultur ohne allzu großes Risiko unternehmen könne, wodurch die Immunität, wie erwähnt, ganz besonders hoch und perfekt würde.

Für die Praxis wurden die Reinkulturimpfstoffe schon aus dem Grunde mehr begehrt und beliebt, weil sie in flüssigem Zustande verausgabt wurden und hiermit der Tierarzt der lästigen und umständlichen Arbeit, das Impfpulver erst zur Emulsion anreiben zu müssen (bei den Lyoner Vaccins jedesmal in Portionen für zehn Impfungen) überhoben ward. Die Wünsche, solch bequem praktikablen Impfstoff zur Verfügung zu haben, veranlaßte Detre (Institut Jenner-Pasteur in Budapest) ein flüssiges Lyoner Vaccin in den Verkehr zu bringen, dessen Bereitungsweise laut Mitteilung von Heide in der Form einer haltbaren, aseptischen, konzentrierten Kochsalzlösung-Aufschwemmung erfolgt, nach einer Notiz von Grassberger & Schattenfroh aber in anderer Art, nämlich als Glyzerin-Emulsion eines mit gehacktem, mit Bouillon gemischten Kalbfleisch hergestellten, dann nach Lyoner Methode erhitzten Kulturmaterials.

Die Rauschbrandschutzimpfungen werden durchschnittlich nur bei Jungrindern im Alter von 8 Monaten bis $2^1/_2$ Jahren vorgenommen, nach den Untersuchungen von Arloing, Cornevin & Thomas ist nämlich bei den jüngeren, namentlich den noch auf Milchnahrung angewiesenen Kälbern, eine Immunität nicht oder nicht sicher zu erzielen. Arloing hat neuerdings wegen der Unsicherheit der Immunisierung als bessere Methode eine dreimalige Behandlung, jedesmal mit I. und II. Vaccin, also eigentlich sechs Impfungen empfohlen, nämlich die erste im Alter von 8—10 Monaten, die zweite, wenn die Tiere 20 Monate, die dritte, wenn sie 32 Monate alt sind.

Aeltere Rinder, die in Gegenden, wo der Rauschbrand stationär ist, aufgezogen wurden, werden selten von der Krankheit befallen, wahrscheinlich weil sie bereits als Jungrinder eine abortive Infektion durchgemacht haben; aus anderen rauschbrandfreien Gegenden importierte alte Rinder sind empfänglicher. Das Vorkommen der Krankheit bei Schafen ist so selten, daß eine Schutzimpfung in praxi kaum als Bedürfnis erscheint, doch wurde sie versuchsweise von Scheitel unternommen.

Ueber den **praktischen Wert** der **Rauschbrandschutzimpfungen mit Virus** sind viele und umfangreiche statistische Berichte erschienen, die im allgemeinen das Verfahren als nützliche, die Seuche verringernde Maßregel darstellen. In der vergleichenden Gegenüberstellung der prozentualen Verluste, die unter den schutzgeimpften und nicht geimpften auf denselben Weiden in Rauschbranddistrikten gehaltenen und gefährdeten Tieren zu verzeichnen waren, ergaben sich durchschnittlich Unterschiede in der Art, daß unter den Nichtgeimpften Verluste von 5—24 pro Mille vorkamen, während von den Schutzgeimpften die Verluste sich nur auf 1—3 pro Mille, selten höher beliefen. In einigen Fällen, wo es sich um kleine Gruppen

auf gefährlichen Rauschbrandalpen gesömmerter Tiere handelte, trat der Schutzwert gelegentlich so auffallend hervor, daß alle schutzgeimpften Tiere gesund blieben und nur die wenigen Tiere, die man zu impfen unterließ, an Rauschbrand zugrunde gingen. Indes sind auch mancherlei Mißerfolge zur Beobachtung gekommen und verschieben sich die statistischen Berechnungen mannigfach, je nachdem man die Verhältnisse näher prüft, oder alles in Bausch und Bogen nimmt. Die Beurteilung der praktischen Impferfolge begegnet beim Rauschbrand besonderen Schwierigkeiten (worüber sehr zutreffend auch Schattenfroh & Grassberger sich ausgesprochen haben), da die Erkrankungsfälle sich meist auf schwer zugänglichen Hochalpen ereignen und die Statistik vielfach auf unzuverlässige Angaben von Hirten und Viehbesitzern sich stützen muß; die Statistik kann beispielsweise dadurch günstiger ausfallen, daß Anhänger der Impfung auch nicht gefährdetes Vieh zur Impfung bringen oder wertvolle geimpfte Tiere nach relativ kurzer Weidezeit von der Rauschbrandalpe wieder abgetrieben werden, daß ferner auch auf berüchtigten Rauschbrandweiden manchmal in einzelnen Jahrgängen überhaupt weniger Rauschbrand vorkommt. Mißerfolge sind namentlich in der Richtung vielfach zur Schau gekommen, daß die Impfung selbst mehr oder weniger Verluste durch Todesfälle an Impfrauschbrand gebracht hat. Impfungen mit lebenden Giftzellen haben immer etwas Unberechenbares an sich und sind immer mit Risiko verknüpft, da einzelne Tiere empfindlicher für das Virus sind oder letzteres sich nicht in allen Teilen sicher inoffensiv machen läßt. Auch ein nach bewährtem Rezept bereiteter Impfstoff, der bei einer Vorprobe in größeren Dosen Schafen und mehreren Hunderten Rindern nichts geschadet hat, kann noch vereinzelt so virulente Sporen in sich schließen, daß er bei weiterer Verwendung ganz unerwartet Todesfälle verursacht. Eine mehrjährige erprobte Methode kann in einem anderen Jahre fehlschlagen und bei keiner der bisherigen Methoden, bei denen lebendes Virus alleinig verwendet wurde, kann man auf so konstante Erfolge rechnen, daß Impfrauschbrandfälle ausgeschlossen wären; sie sind bei allen aufgetroffen, zum Teil in solchem Maße, daß sie für den Verfertiger und für den Impfarzt eine recht fatale Sache bildeten und im Wechsel der Anschauungen bald die eine, bald die andere Methode Gegner- und Anhängerschaft fand. (Einzelheiten darüber siehe I. Aufl. dieses Handbuches und die Publikationen des Ref.)

So sehr die Tatsache zu Recht besteht, daß man Tiere nach genannten Methoden immunisieren kann, ist man doch zu skeptischer Beurteilung genötigt, da bei experimenteller Kontrolle sich große Unsicherheiten zeigten und es einerseits keine absolute Immunität gegen Rauschbrand gibt, andererseits die Kontrolle der Impfwirkung Schwierigkeiten bietet. Es trifft sogar auf, daß Schafe und Rinder, die wiederholt schon Kontrollimpfungen mit einem Multiplum der Todesdosis virulenten Rauschbrandmaterials vertragen haben und daher als perfekt immunisiert gelten mußten, bei erneuter Impfung mit demselben oder einem anderen Stamm der Infektionserreger typisch rauschbrandkrank werden und zugrunde gehen.

Ferner hat die Prüfung des Immunitätszustandes bei Rauschbrand ihre Schwierigkeiten wegen der Unsicherheit der Bestimmung der tödlichen Minimaldosis.

Arloing, Cornevin & Thomas haben ausdrücklich bemerkt, daß man bei der Probeimpfung die Dosierung ins richtige Verhältnis zur Widerstandsfähigkeit der Tiere bringen muß, und daß man bei Kontrollimpfung der Schafe (die das beste und empfindlichste Versuchstier bilden) nicht über fünf Tropfen des frischen Fleischsaftes hinausgehen soll, beim Rinde könne man bis zu zehn Tropfen injizieren. (Si l'on choisit le mouton; il ne faut pas dépasser la dose de cinq gouttes de virus naturel; si onopère sur le bœuf, ont peut arriver à dix gouttes.)

Dabei kommt es weiter darauf an, ob man den frischen Fleischsaft eines entbluteten oder umgestandenen Tieres, eines Impftieres oder eines natürlich verstorbenen Tieres hat, wie toxin- und sporenreich das Virus ist, und auch bezüglich der einzelnen Stämme des Rauschbrandes bestehen zweifellos Unterschiede. Die subkutane und die noch wirksamere intramuskuläre Impfung sind einerseits als eine forcierte Infektion anzusehen, welche dem natürlichen Infektionsmodus nicht gleichzusetzen ist. Es begegnet nicht selten, daß gar nicht schutzgeimpfte Rinder verhältnismäßig hohe Dosen eines Fleischsaftes ganz unbehelligt vertragen, welcher anderen Rindern, sowie Meerschweinchen und Schafen prompt tödliche Rauschbranderkrankung brachte.

Ich habe solche individuelle Immunität öftere Male bei Dosierungen von sogar 5—20 ccm einer aus trockenem Fleischpulver gefertigten Impfemulsion an Jungrindern beobachtet, die als Kontrollrinder figurierten oder zu Unterrichtszwecken rauschbrandkrank gemacht werden sollten. Es kann also passieren, daß bei den Probeimpfungen die schutzgeimpften und die nicht-schutzgeimpften Rinder am Leben bleiben, oder sogar einige schutzgeimpfte zugrunde gehen und das Kontrollrind am Leben bleibt. Der Impfstoff war in letzterem Falle bewiesen virulent, aber die negative Disposition des Kontrolltieres machte einen Strich durch die Rechnung.

Auch Mc. Fadyean machte bei Impfversuchen die Wahrnehmung, daß Kontrollrinder trotz gründlicher Inokulation mit notorisch virulentem Material gesund blieben und ist es mir selbst bei Schafen begegnet, daß Kontrolltiere von einer Virusdosis, die für andere Individuen tödlich war, nicht getötet, nur vorübergehend krank wurden und so das Versuchsergebnis einer Serie unklar blieb.

Im Jahre 1893 und weiterhin 1899 habe ich eine Reihe von Experimenten unternommen, welche zeigten, daß vom Schafe, von der Ziege, vom Pferde und Rinde sich ein **Immunserum gegen Rauschbrand** gewinnen läßt, wenn man diese Tiere durch intravenöse und auch subkutane Injektionen mit Virus (toxisch infektiösem Fleischsaft) entsprechend den von Behring, Ehrlich u. a. für Tetanus usw. ausgearbeiteten Grundsätzen vorbehandelt. Das Blut der mit Rauschbrandfleischsaft traktierten Tiere wird schon nach wenigen Injektionen so gehaltreich an Antikörpern (z. B. wenn in 5—10 Impfungen ca. 50 bis 100 ccm verabreicht wurden), daß das Serum in der Dosis von 50, 20, 10 oder bloß 5 ccm Schafe gegen eine sonst tödliche subkutane Impfung ($^1/_2$—1 ccm virulenten Fleischsaft) zu schützen vermag. Ein Höhertreiben der Immunität der serumliefernden Tiere gelingt leicht und verstärkt entsprechend die Schutzwirkung des Serums; doch ist der Uebergang zu größeren Dosen vorsichtig zu machen, da gelegentlich auch eine Ueberempfindlichkeit eintritt und die schon immunisierten Tiere einer subkutanen Impfung mit einem neuen Stamme Rauschbrandvirus oder bei größerer Dosis erliegen (besonders empfindlich ist die Ziege). Am besten scheint das Präparieren der Serumtiere durch kurz aufeinanderfolgende (alle 3—8

Tage) Impfungen mit kleinen Portionen (5—20 ccm für Pferd und Rind) frischen Rauschbrandsaftes zu gelingen, und habe ich dasselbe auch mit Blutbouillonkulturen und auf intravenösem Wege betätigt.

In ähnlichem Versuchsgange arbeitend, bestätigten Duenschmann 1894 durch Versuch an Kaninchen, Arloing 1900 und namentlich Leclainche-Vallée 1901 durch Versuche an Schafen und Rindern die Möglichkeit einer Serumschutzimpfung gegen Rauschbrand. Letztgenannte Autoren konnten mit 1—5 ccm Pferde- und Ziegenserum auch Meerschweinchen gegen Impfrauschbrand immunisieren und konstatierten, daß die passive Immunität bei diesen kleinen Versuchstieren erst nach ca. 12 Stunden eintritt und nur etwa 8 Tage dauert.

Grassberger & Schattenfroh präparierten von einem Rinde ein Serum, das in der geringen Dosis von 0,05—0,1 ccm Meerschweinchen verläßlich vor einer 3—8 Tage später vorgenommenen künstlichen Infektion schützte.

Solches Serum enthält Agglutinine und Präzipitine und dann hierwegen und ob seines immunisierenden Effektes zur Differentialdiagnose des Rauschbrandes zweckmäßig gebraucht werden (Leclainche, Vallée, Foth, Markus).

Wegen der kurzen Dauer der passiven Immunität (durchschnittlich nur 8 Tage) ist die Impfung von Serum allein für die Praxis bedeutungslos, wie ein von Grassberger & Schattenfroh an 800 Rindern in Tirol unternommener Versuch gelehrt hat.

Eine Mischung von Virus und Immunserum im Verhältnis von 5 cg gepulvertem Fleischsaft und 1 ccm Ziegenserum oder 1—5 Tropfen frischen Saftes mit $^1/_2$—3 ccm Pferdeserum war wirkungslos; es wird also das Virus in genannter Todesdosis vom Serum neutralisiert (nicht bei größerer Todesdosis und anderem Verhältnis, z. B. nicht bei 2 Tropfen Fleischsaft zu $^1/_2$ ccm Serum), aber die Melangeimpfung hinterläßt, wie Leclainche-Vallée und auch Arloing zeigten, keine Immunität.

Die effektive Schutzwirkung des Serums gegen eine innerhalb 1 bis 5 Tagen vorgenommene subkutane Impfung mit tödlichen Quantitäten Fleischsaft und der Umstand, daß bei solcher Nachimpfung mit lebenden Giftzellen die sonst kurzdauernde passive Immunität in eine solide aktive Immunität sich wandelt, gab die Aussicht, daß eine Vorimpfung mit Serum und unmittelbar folgende Nachimpfung mit Virus zu einer praktischen Schutzimpfung verwertbar sei; es ließe sich dadurch wahrscheinlich die Gefahr und Zahl der Impfrauschbrandfälle wesentlich verringern. Nach meinen an Schafen vorgenommenen Versuchen ist dies in der Tat realisierbar und Arloings Studien haben das Verfahren so vervollkommnet, daß über das passendste Verhältnis der beiden Impfstoffe Direktiven gewonnen sind; dasselbe richtet sich natürlich nach dem Titer der Serumart und nach der Virulenz der lebenden Giftzellen.

Von einem Serum, welches in der Dosis von 1 ccm $^1/_2$ ccm frisches Virus neutralisiert, braucht man zur Impfung eines Rindes 15—20 ccm und zur Nachimpfung 0,5 ccm Virus. Um die zur Impfung nötige Quantität Serum auf das Mindestmaß zu beschränken und Impfrauschbrand tunlichst auszuschließen, präparierte Arloing zur Nachimpfung zwei abgeschwächte Vaccins, die etwas stärker als die gewöhnlichen Vaccins sind. Diesen beiden Impfstoffen gegenüber genügt vom Serum genannten Titers schon 0,1 ccm. Man würde also, um 10 Rinder zu immunisieren, nur 2 ccm brauchen und so impfen, daß jedes Rind zuerst 0,1 ccm Serum und dann gleich 0,01 ccm Virus I, nach

einigen Tagen wieder 0,1 ccm Serum und Virus II an beliebiger Körperstelle subkutan erhält.

Leclainche & Vallée lassen der Serumimpfung nach 5—8 Tagen eine Einspritzung abgeschwächter Bouillonkultur (bei 70° dreistündig erhitzte), in der Dosis von 0,5—1 ccm folgen, und ist dies Verfahren in Frankreich in der Praxis erprobt worden.

In der begründeten Annahme, daß die einzelnen Rauschbrandvirusstämme Unterschiede aufweisen und es Mittelformen zwischen malignem Oedem und Rauschbrand gibt, sowie wegen des Umstandes, daß man es in Rauschbranddistrikten und bei sogenannten Impfrauschbrandfällen häufig auch mit Wundbrand (Geburtsrauschbrand) zu tun hat, habe ich eine ambovalente oder plurivalente Schutzimpfung probiert. Es wurden durch fortlaufende intravenöse Injektionen mit diversen Stämmen genannter Infektionserreger (bzw. Fleischsaft von Rauschbrand, Wundbrand, Geburtsrauschbrand, Gasphlegmone usw.) Rinder immunisiert. Das Blutserum des derart präparierten Tieres immunisierte in der Tat bei einer Dosis von 20—50 ccm Schafe gegen eine subkutane Impfung von $^1/_2$ ccm eines frischen virulenten Fleischsaftes, der die eine oder andere Bacillenart oder alle die betreffenden Sorten Infektionserreger so reichlich enthielt, daß Kontrollschafe bei der im Gemisch halben Dosis prompt verstarben. Zur Nachimpfung kann die Modifikation gewählt werden, einen mit den Sporen vieler Stämme Rauschbrand und Wundbrand getränkten Faden unter die Haut zu ziehen oder bezügliche gemischte Trockenpulver zu verwenden.

Es sind über die Frage, ob eine für Rauschbrand erzielte Immunität auch gleichzeitig gegen Wundbrand besteht und umgekehrt schon von Duenschmann und Kitasato Experimente angestellt worden; Duenschmann erhielt vom Kaninchen ein sowohl gegen Rauschbrand wie gegen Wundbrand immunisierendes Serum, Kitasato dagegen sah die gegen Rauschbrand immunisierten Meerschweinchen bei der Kontrollimpfung mit malignem Oedem erliegen. Der positive Erfolg Duenschmanns erklärt sich, wie Leclainche-Vallée darlegen, daraus, daß der Fleischsaft an Rauschbrand verendeter Meerschweinchen rapid von Oedembacillen bevölkert wird, und wenn man Tiere mit solchem Safte behandelt, so werden sie gleichzeitig gegen beide Infektionen immunisiert, liefern also ein Serum, welches ebensowohl gegen Rauschbrand, wie gegen Wundbrand zu schützen vermag. Kitasato hingegen arbeitete mit Reinkulturen des Rauschbrandbacillus, daher seine Versuchstiere nur gegen diesen immunisiert wurden. Mehrfach wiederholte, mit Oedembacillen verschiedener Herkunft (vom Pferd, Meerschweinchen, Menschen) unternommene Versuche von Leclainche-Vallée hatten immer das Ergebnis, daß Meerschweinchen, welche mit großen Dosen (5—10 ccm) Rauschbrandserum gegen Rauschbrand immunisiert waren, durch einen Tropfen septische Flüssigkeit (malignes Oedem) ebenso schnell getötet wurden wie nicht vorbehandelte Tiere (24 Stunden nach der Serumimpfung kontrollgeimpft). Auch Tiere, welche mittelst pulverisierter Rauschbrandvaccins oder Reinkulturen des Rauschbrandes immunisiert waren, erlagen der Impfung mit Wundbrand.

Das Rauschbrandimmunserum kann auch kurativ lebensrettende Wirkung äußern (eig. Vers.), nach Arloing besonders bei intravenöser Applikation noch 9 Stunden nach der Impfung mit Virus, nicht mehr, wenn 12 Stunden verstrichen sind.

Während die französischen Autoren Gemische von Serum und toxischer Kultur wirkungslos und ohne Immunisierungseffekte fanden, sind Schattenfroh & Grassberger zu Resultaten gekommen, nach welchen unschädliche neutrale Gemische von Serumtoxinlösung eine aktive Immunisierung von Schafen und Rindern in Aussicht stellten, die mit Toxinserum behandelten Tiere zeigten sich monatelang giftfest und lieferten selbst ein antitoxisches Serum, hatten also nicht bloß passive Immunität erfahren, sondern eine Immunreaktion durchgemacht. Indes erweisen sich die auf solche Art geimpften Tiere nicht gegen Rauschbrandinfektion ausreichend widerstandsfähig, sondern erlagen der Impfung mit bacillenhaltigem Fleischsaft, und von 4500 mit dem Giftserum geimpften Rindern gingen 78 an natürlichem Rauschbrande zugrunde, wonach diese Methode für die Praxis sich hinfällig erwies.

Vielleicht ist es nicht ausgeschlossen, daß der Rauschbrandbacillus ähnlich wie der Tetanusbacillus mehrere toxische Substanzen produziert, namentlich in verschiedenen Nährböden, woraus sich die abweichenden Resultate der von Grassberger & Schattenfroh, anderseits von Leclainche-Vallée unternommenen Toxinversuche erklären würden. Jedenfalls steht fest, daß ein bloß mit Toxin behandeltes Tier nur ein antitoxisches Serum liefert und dieses nicht gleichmäßig antiinfektiös ist und daß man zur Gewinnung eines beiderseits wirksamen Serums die Tiere mit lebenden toxischen Kulturen oder Rauschbrandfleischsaft vorbehandeln muß. Es erhebt sich auch die Frage, ob neben den eigentlichen Toxinen nicht auch bei solchen Anaërobiern, die im Körper vegetieren, wie dies der Rauschbrandbacillus tut, Aggressine (bzw. Endotoxine) in Betracht kommen und die volle Immunisierung von dem Aufreten von Antiaggressinen abhängig ist. Nachdem Duenschmann & Roux mit Filtraten von Fleischsaft bzw. Kulturen Tiere gegen Rauschbrand immunisieren konnten und karbolisierter Rauschbrand-Fleischsaft*) gute Schutzwirkung bei Schafen hat (eig. Vers.), ist an die Mitwirkung noch anderer im Gewebs- oder Blutnährboden von den Rauschbrandbacillen ausgehender Antigene zu denken.

Nachtrag.

Während des Druckes dieses Kapitels erschien eine bemerkenswerte Abhandlung von A. Foth über modifizierte neue Rauschbrandimpfstoffe; Foth präparierte zunächst aus Massenkulturen, die in Peptonleberbouillon mit reichlichem Fleischzusatz (steril. Fleischbrei) hergestellt wurde durch Alkoholfällung einen Sporenimpfstoff, der ob seines Gehaltes an Sporen sowie alkoholbeständigen Stoffwechselprodukten sehr virulent ist und sich gut konserviert. Durch Erhitzung auf 93° im Wasserbad bis zu 7 Stunden (vor der Alkoholbehandlung) kann dieses Virus in seiner tödlichen Wirkung verringert werden und läßt sich dann als Schutzimpfstoff verwenden. Weiterhin erlangte Foth durch Filtration genannter Kulturen durch hochgeschichtete, gestampfte Fließpapierbeifilter glanzklare, keimarme Filtrate, die ebenfalls mit Alkohol Niederschläge gaben, und in dieser Form sich zur Immunisierung eigneten, und zwar gaben beide Präparate schon nach einmaliger subkutaner Impfung nicht bloß Schafen und Rindern, sondern auch Meerschweinchen einen aktiven Schutz. Durch die erwähnte Fällungsmethode ist die Auswertung der Impfstoffe wesentlich verbessert, und zwar läßt sich damit sowohl die zu Kontrollimpfungen nötige, sicher tödliche Minimaldosis, wie die zu den Schutzimpfungen dienliche untertödliche, d. h. eben gerade nicht mehr tödliche Dosis exakt abmessen (immerhin muß man die Wertbestimmung nach Ablauf von 3 Monaten wiederholen, da auch diese Impfstoffe sich ändern, und muß jede einzelne Massenkultur extra geprüft werden, weil die einzelnen Kulturen selbstverständlich inäqual sind). Da auch mit keimfreien Filtraten ein Impfschutz zu erlangen war, schreibt Foth den Stoffwechselprodukten ebenfalls eine Rolle zu (s. oben). Ferner hat Foth gleichfalls ein und in ähnlicher Art wie die bereits genannten Autoren Serum präpariert, das so hochgradig war, auch Meerschweinchen

*) In solchen sind nun allerdings auch resistente Sporen vorhanden.

passive Immunität zu geben und hält eine kombinierte Impfung mit Serum und Virus, speziell dem Alkoholniedeschlag als versuchswert, womit die bereits bekannten Prinzipien um eine neue Variante der Ausführung bereichert sind.

Literatur.

Arloing, Cornevin, Thomas, Le charb. sympt. du bœuf, Paris, Asselin & Honzeau, 1887, 2. éd. Diverse Einzelaufsätze: Compt. rend., 1882, 1883; Rec. de méd. vétér., 1880, 1881, 1883, 1884; Journ. de méd. véter. de Lyon, 1882, 1883.

Arloing, Sérotherapie d. ch. sympt. Compt. rend., T. 130, 26 févr. et 9 avril 1900; T. 131, p. 319. Soc. d. scienc. vétér. de Lyon, 1900, Nr. 6. 9. avril; T. 131, p. 319. Soc. d. scienc. vétér. de Lyon, 1900, Nr. 6,

Balavoine, Schutzimpfung der Rinder gegen Rauschbrand. Berner Dissert., 1909.

Böhm, Wochenschr. f. Tierheilk. u. Viehzucht, Bd. 37, Nr. 51.

Duenschmann, Ann. Pasteur, T. 8, 403, 1894.

Mc Fadyean, Journ. of comp. pathol., 1891, März- und Dezemberheft.

Foth, Neue Rauschbrandimpfstoffe. Zeitschr. f. Inf. d. Haustiere, Bd. 10, 1911.

Grassberger & Schattenfroh, Ueber das Rauschbrandgift. Leipzig u. Wien, Fr. Deuticke, 1904. Handb. d. Immunitätsf. von Kraus und Levadiai, Jena 1908.

Guillod & Simon, Rec. vét., 1892, p. 323.

Hafner, Badische tierärztl. Mitteil., 1887, Nr. 2.

Hess, Bericht d. Veterin.-Kongr. z. Bern, 1895.

Heide, Tierärztl. Zentralbl., 1909 (Wiener Dissert.).

v. Hibler, E., Untersuch. über die pathog. Anaëroben. Jena, G. Fischer, 1908.

Kitt, Der Rauschbrand. Centralbl. f. Bakt., 1887, Nr. 23. Beitr. z. Schutzimpfung, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 13, 1887. Versuche über einmalige Rauschbrandschutzimpfung, II. Ser., Jahresber. der Tierarzneischule München, 1886/87. Abschwächung durch strömende Wasserdämpfe, Centralbl. f. Bakt., Bd. 3, Nr. 48, 1888. Sammelreferat mit Orig.-Mitteil. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. (Stuttgart, Enkes Verlag), Bd. 4, 1893; Bd. 8, 1896; Bd. 13, 1901. Impf. mit Reinkultur, Bd. 5, 1894. Serumimpfung, Bd. 11, 1899. Bemerkungen z. d. Art. Strebels, Schweiz. Arch., Bd. 41, S. 240, 1899. Wochenschr. f. Tierheilk. u. Viehzucht, 1898, Nr. 12. Sitz.-Ber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol., München 1893, H. 3, Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere (Berlin, Schoetz), 1911, H. 1/2.

Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 105 f., 1889.

Leclainche-Vallée, Les accidents conséc. aux vaccinations. Ann. Past., 1902. Etude comp. d. vibr. et de la bact. d. Charb. sympt. Ann. Pasteur, 1900. Rech. exp., Ebenda.

Lignières & Bidard, Charcots Arch. de méd. expér., Paris 1903, juillet, Nr. 4. Nr. 4.

Nörgaard, Blackleg in the Unit. St. Report of the Bureau of Anim. Ind. p. 1898. Washington D. C. Weitere Notizen, Ebenda, 1900, 1901.

Nocard-Leclainche, Les malad. microb. des animaux. II. édit., Paris 1903 (Masson Edit.).

Regn, Arch. f. Tierheilk., Bd. 30, 1904.

Roux, Ann. Pasteur, T. 2, p. 49, 1888.

Schattenfroh, Oesterr. tierärztl. Centralbl., 1902, Nr. 28.

Sperk, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1886, Nr. 17, 18.

Suchanka, Oesterr. Revue u. Monatsschr. f. Tierheilk., 1886—92.

Strebel, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1898, Nr. 1 u. 2. Schweizer Arch. f. Tierheilk., 1883—1892, Bd. 34, S. 265; 1896, S. 269; 1899, S. 110.

Theiler, Schweizer Arch., 1898, S. 103.

Thomas, La vacc. d. l. charb. sympt. Repertoire de police sanitaire, 1900, p. 31. Separatprospekt d. Verf. 1897 u. 1900.

XIV.

Malignes Oedem.

Von

Dr. **Felix von Werdt**

I. Assistent am patholog.-anat. Institut der k. k. Universität Innsbruck.

Einleitung.

Die heute unter dem Namen „malignes Oedem" bekannte Infektionskrankheit scheint in der vorantiseptischen Zeit kein allzu seltenes Vorkommnis gewesen zu sein. Da wir aber erst durch die Arbeiten von Pasteur (1878) und Koch (1881) den Bacillus des malignen Oedems kennen gelernt haben, so ist es bei der naturgemäß nur unvollkommenen Beschreibung in den älteren Arbeiten unmöglich, das maligne Oedem in den zahlreichen Fällen, die als Gangrène foudroyante, progressives gangränöses Emphysem, brandige Phlegmone usw. beschrieben wurden, von der ihm in mancher Hinsicht ähnlichen Erkrankung, die wir heute als Gasbrand bezeichnen, abzutrennen.

Trotzdem das Krankheitsbild, für das Koch seinen Bacillus oedematis maligni als Erreger nachwies, scharf charakterisiert erscheint, haben doch eine Anzahl Autoren ähnliche, aber durch die stärkere Gasentwicklung meist deutlich unterscheidbare Krankheitsbilder als malignes Oedem beschrieben und deren Erregern den Namen Oedem- oder Pseudoödembacillen gegeben. Dies führte zu einer Unklarheit in der Auffassung, die sich auch in späteren Arbeiten noch unangenehm bemerkbar macht. So reiht z. B. Stolz noch 1902 das maligne Oedem unter die Gasphlegmonen ein und Markoff spricht im vorigen Jahre einfach von kettenbildenden Bakterien, zu welchen er neben 2 Stämmen des Bacillus des malignen Oedems auch einen Stamm rechnet, der sich wesentlich von seinen beiden Stämmen des malignen Oedems unterscheidet.

Da wir aber durch zahlreiche Arbeiten, besonders der letzten Jahre, den Kochschen Bacillus des malignen Oedems als wohlcharakterisierte Art von allen Gasphlegmone-Erregern unterscheiden gelernt haben und da uns speziell die vergleichenden Untersuchungen v. Hiblers gezeigt haben, wie weitgehende kulturelle Unterschiede zwischen dem von Koch beschriebenen Bacillus und den von anderen Autoren als Oedembacillen beschriebenen Stäbchen bestehen, während

diese letzteren in vieler Beziehung den typischen Gasbranderregern Fraenkels nahe stehen, so ergibt sich daraus die Nötigung, das „maligne Oedem" als Infektionskrankheit sui generis von den Gasphlegmonen abzutrennen und als ätiologische Einheit aufzufassen und in gleicher Weise wie den Rauschbrand abzuhandeln.

Es wird demgemäß im nachfolgenden Kapitel nur der Kochsche Bacillus des malignen Oedems berücksichtigt werden. Alle übrigen als Oedem- oder Pseudoödembacillen beschriebenen Mikroorganismen werden, soweit sie differentialdiagnostisch in Betracht kommen, in dem letzten, der Differentialdiagnose gewidmeten Absatz dem Kochschen Oedembacillus gegenübergestellt werden, im übrigen aber, sofern sie pathogen und genügend als eigene Art charakterisiert sind, im Kapitel über den Gasbrand zur Besprechung gelangen.

Verlauf und pathologische Anatomie des spontanen sowie des experimentell erzeugten malignen Oedems.

Pasteur vermochte durch Impfung verfaulter Kadaverteile auf Kaninchen und Meerschweinchen das später von Koch als malignes Oedem bezeichnete Krankheitsbild hervorzurufen und aus der Oedemflüssigkeit ein sporentragendes, nur bei Luftabschluß züchtbares Stäbchen zu isolieren, das er als „Vibrion septique" bezeichnete. Joubert & Chamberland bestätigten diesen Befund. 1881 schlug Koch, der diesen Bacillus näher studierte, vor, denselben wegen der von ihm erzeugten klinischen Symptome Bacillus oedematis maligni zu nennen. In einer im gleichen Jahre erschienenen Arbeit pflichtet ihm Gaffky bei.

Das maligne Oedem stellt sich anfangs meist als zirkumskripte Vorwölbung mit bläulicher Verfärbung der Haut an der Infektionsstelle dar, die ausgesprochen ödematöse Beschaffenheit zeigt. Manchmal besteht infolge von Gasbildung ein deutliches Knistern. In jenen Fällen jedoch, in denen die Gasbildung vorherrscht, wird wohl stets der Verdacht berechtigt sein, daß es sich etwa um Fälle von Rauschbrand oder von Gasbrand handelt, denn beim echten malignen Oedem steht eben die ödematöse, und zwar hämorrhagische, ödematöse Durchtränkung des Gewebes im Vordergrund, während die Gasbildung mehr zurücktritt. Im weiteren Verlaufe dehnt sich meist das Oedem über größere Partien des Körpers aus. Der Tod des Individuums tritt infolge Vergiftung des Organismus mit den vom Bacillus des malignen Oedems gebildeten Toxinen ein. Oft erfolgt kurz nach dem Tode noch eine rasche Ausbreitung des Oedems. In einzelnen, in der Literatur niedergelegten Fällen, trat Heilung ein. So z. B. in einem Falle von Haemig & Silberschmidt.

In weitaus den meisten Fällen, in denen das maligne Oedem am Menschen oder an Tieren spontan auftrat, handelte es sich um eine Wundinfektion. So war z. B. in den ersten am Menschen beobachteten Fällen von Brieger & Ehrlich dasselbe nach einer Injektion von Moschustinktur aufgetreten. Die Fälle von Chauveau & Arloing, deren Material auch Courboulés benützte, stammten aus dem Lyoner Spitals und waren teils nach Schußverletzung, teils nach Zermalmung eines Fußes, einer im Anschluß an eine inkarzerierte Cruralhernie aufgetreten.

König, Högh, Labit, Hlava, de Besehe u. a. berichten über das Auftreten des malignen Oedems nach Unfallverletzungen, z. B. komplizierten Frakturen. Campenon teilt 12 Fälle von malignem Oedem mit, von denen in 4 Fällen der Kochsche Bacillus nachgewiesen wurde.

In allen diesen Fällen hatte die Hautverletzung den Keimen als Eingangspforte gedient. Fälle, bei denen Schleimhautdefekte als Ursache der Infektion angesehen werden müssen, berichten Braatz, von der Mundhöhle aus, Grigorjeff & Ukke vom Darm aus, bei Typhus abdominalis, und Bremer vom Uterus aus.

Eine Infektion von einer Pneumonie ausgehend, teilt Nekam mit.

Unter unseren Haustieren scheint vor allem das Pferd für die Infektion mit dem Bacillus des malignen Oedems empfänglich zu sein. Ursache der Infektion waren meist auch hier Verletzungen, wie in den Fällen von Jensen & Sand, Friis, Schlacke, v. Ratz, Fröhner, Böhm, oder Injektionen in den Fällen von Jensen & Sand, Friis. In Morettis Fällen trat das maligne Oedem bei Kastration durch elastische Ligatur auf.

v. Hiblers im ganzen 15 Anaërobenarten in 89 Stämmen betreffende Untersuchungen berichten über drei Stämme des Bac. oedemat. maligni Koch, deren ersten er aus der Milz eines an malignem Oedem verendeten Maultieres züchtete (St. 1), während der zweite von ihm aus Gartenerde isoliert wurde. Den dritten Stamm isolierte v. Hibler aus einem getrockneten Muskel eines Rindes, das an puerperaler Septikämie zugrunde gegangen war. (Das Material von diesem Falle hatte ihm Prof. Kitt geliefert.)

Beim Rind scheint die Krankheit selten zu sein, doch gehören nach den Untersuchungen von Horne, Carl, Albrecht, Utz, Berger, Maier der größte Teil der als sogenannten „Geburtsrauschbrand" bezeichneten Fälle, die beim Rinde nicht selten beobachtet werden, hierher. Dieselbe Meinung vertreten Friedberger & Fröhner sowie de Bruin. Einschlägige Mitteilungen liegen auch von Jensen & Sand vor. In neuester Zeit hat Markoff über den sogenannten „Geburtsrauschbrand" beim Rinde eingehende Untersuchungen angestellt. Hierbei ergab sich, daß in manchen Fällen von sogenanntem „Geburtsrauschbrand" tatsächlich eine Infektion mit Bacillen des malignen Oedems vorliegt. Andere Fälle erwiesen sich als echter Rauschbrand. In einer dritten Gruppe von sogenannten „Geburtsrauschbrand"-Fällen fand Markoff vom malignen Oedem differente, im Tierkörper aber ebenso wie der echte Bacillus des malignen Oedems fadenbildende Bacillen, die er als Varietäten des letzteren auffaßte. Da dieselben aber exquisite Säurebildner sind und Hirnbrei nicht schwärzen, so erscheint es mir geboten, dieselben als eigene Art aufzufassen und den Erregern des Gasbrandes zuzuteilen. Möglicherweise handelt es sich um einen dem Ghon-Sachsschen identischen oder ihm doch nahestehenden Bacillus. Es würde sich sonach empfehlen, den Namen „Geburtsrauschbrand" nur für die echten Rauschbrandfälle zu reservieren, bei denen es im Anschluß an Geburtsverletzungen zu Infektionen mit Rauschbrand kommt, sonst aber von „malignem Geburtsödem" respikte „Geburtsgasbrand" zu sprechen. Auch durch traumatische Verletzungen können beim Rinde Spontanerkrankungen mit dem genannten Bacillus entstehen, wie die Mitteilungen von Hafner & Adimar, Reuter u. a. lehren. Ob Koninskis Epidemie hierher gehört, scheint zweifelhaft.

Nach Horne kann auch der Schlund des Rindes als Eintrittspforte dienen. An Schafen beobachtete Kitt zwei Fälle von malignem Oedem und Lembeken sah sogar ein epidemisches Auftreten. Auch Gilruth sah gehäuftes Auftreten von malignem Oedem bei Schafen nach dem Scheren. Sichere Beobachtungen von malignem Oedem an Schweinen machte C. O. Jensen. Möglicherweise gehören auch die von Battistini, Marek & Born als Rauschbrand beschriebenen akuten Infektionen von Schweinen hierher. Petri berichtete über spontanes malignes Oedem bei Kaninchen.

Als Versuchsobjekte zur experimentellen Erzeugung des malignen Oedems haben verschiedene Tiere gedient. Es gelang die experimentelle Erzeugung von malignem Oedem bei den meisten kleinen Nagetieren. Cornevin führt das Meerschweinchen in erster Linie als sehr empfänglich an. Ebenso bezeichnet Koch dasselbe als höchst empfänglich. Auch v. Hiblers Untersuchungen wurden zum Teil mit Meerschweinchen angestellt. Letzterer fand außerdem Kaninchen und weiße und graue Ratten geeignet. Koch hat bereits im Jahre 1861 Mäuse mit Bacillen des malignen Oedems erfolgreich geimpft. Auch auf Hühner und Tauben ließ sich der Bacillus mit Erfolg übertragen. Weniger empfänglich scheinen Hunde, Katzen und Enten zu sein. Daß Tiere, bei denen schon spontan malignes Oedem auftritt wie Pferde, Schafe, Schweine, Esel und Maultiere, sich ebenfalls zu Versuchszwecken eignen, ist selbstverständlich. Beim Rinde erzielte Cornevin nur negative Resultate und auch Kitt vermochte bei diesem Tiere nur leichte Erkrankungen zu erzeugen.

Das Krankheitsbild, sowohl des spontanen wie des experimentell erzeugten malignen Oedems, erscheint zwar fast durchaus charakteristisch, doch kommen auch bei gleichem Infektionsmodus mitunter von dem gewöhnlichen Befund differente Krankheitsbilder vor.

Nach den Untersuchungen von v. Hibler ist das gewöhnliche Bild des unkomplizierten, experimentell erzeugten, malignen Oedems ungefähr folgendes (Anaëroben-Werk S. 341—344 und 350—367).

Schon wenige Stunden nach der Infektion (dieselbe führte v. Hibler stets subkutan am Rücken aus) zeigen die Tiere deutliche Krankheitserscheinungen, sträuben die Haare und vermeiden sichtlich jede Bewegung. In der Umgebung der Impfstelle und den angrenzenden Partien findet sich starke, ödematöse Schwellung, die mitunter auch Knistern erkennen läßt. Der Tod erfolgt meist schon innerhalb 24 Stunden. Bei der Sektion findet sich die Impfstelle und ihre Umgebung meist mit einer sanguinulenten Flüssigkeit durchtränkt, die keine oder nur wenig Gasbläschen enthält, doch kommt manchmal auch reichlichere Gasentwickelung vor. Das Oedem greift meist auch auf die weitere Umgebung der Impfstelle über, und zwar mit Vorliebe auf die abhängigen Partien des Körpers. Dabei kommt mitunter auch ein Fehlen des Oedems an der Impfstelle selbst trotz starker Ausbildung in der Umgebung zur Beobachtung. Hämorrhagien sind meist vorhanden und sind wohl die Ursache der sanguinulenten Beschaffenheit des Exsudates. Sie finden sich vornehmlich an der Impfstelle und deren nächster Umgebung, weniger an den Randpartien des Oedems. Je größer die Menge und der Toxinreichtum des Impfmateriales ist, desto stärker ausgebildet sind die Hämorrhagien. (Vgl. die Abbildungen in v. Hiblers zit. Buch auf Tafel 13, Fig. 5 u. 6.)

Die sanguinulente Beschaffenheit des Exsudates beim malignen Oedem wird auch von anderen Autoren hervorgehoben, so z. B. von Gaffky, Sanfelice, Baumgarten, Jensen & Sand, Kitt und in neuester Zeit auch von Markoff.

Von Nekrose konnte v. Hibler im Infektionsbereiche beim malignen Oedem nur wenig antreffen, während er gewisse andere zu hochgradigen Oedem- und Emphysemzuständen führende Infektionen (wie die Infektion mit Rauschbrandbacillen, Fraenkelschen und Ghon-Sachsschen Bacillen, dem Bacillus enteritidis sporogenes Klein und v. Hiblers Art VI und XI) durch nekrotische Gewebsveränderungen beständig ausgezeichnet fand (vgl. v. Hibler l. c. S. 357, 358).

Markoff gibt außer hochgradiger blutig-hämorrhagischer Durchtränkung mit Gasbildung an, daß das Gewebe in der Umgebung der Impfstelle fast immer nekrotisch sei. (S. 200.)

Diese Angabe Markoffs bezieht sich aber auf seine III. Gruppe von kettenbildenden Bakterien, die neben zwei Stämmen von malignen Oedembacillen, wie gesagt, noch eine andere, nicht näher bestimmte Art in sich schließt, die zum Unterschiede vom malignen Oedem den Hirnbrei nicht schwärzt.

Der wechselnde Gasgehalt im Entzündungsgebiet scheint nach v. Hibler außer von der Tierspecies und deren Nahrung im wesentlichen davon abhängig zu sein, ob die Gewebe leicht zersetzliche Eiweißstoffe in größerer Menge enthalten sowie von der Reaktion im Entzündungsbereiche.

Weniger wichtig, wenigstens für die Gasbildung durch den Bacillus des malignen Oedems, erscheint der Kohlehydratgehalt des Gewebes.

Die Autoren, außer v. Hibler, heben die Nekrosebildung nur wenig hervor, berichten hingegen fast durchweg über das Auftreten von Gasbläschen im Oedem, so z. B. Gaffky, Jensen & Sand, Sanfelice, Schlacke, Böhm, Markoff, während Baumgarten sowie Gutzeit ausdrücklich den vorherrschend ödematösen Charakter der Anschwellungen beim malignen Oedem betonen. Von Veränderungen an den inneren Organen wären starke Injektion und Hämorrhagien am Peritoneum und Pleura verbunden mit einem serös-blutigem Erguß in die entsprechende Leibeshöhle hervorzuheben, entsprechend der Besiedelung der serösen Häute mit Bacillen. Milztumor ist häufig vorhanden, kann aber auch fehlen.

Beim Menschen zeigt sich in Fällen von malignem Oedem ebenfalls starke ödematöse Durchtränkung des subkutanen Bindegewebes, die sich an der Eintrittspforte selbst und deren Umgebung oder auch an entfernteren Teilen des Körpers finden kann. So war in dem Falle von Braatz, bei Infektion von der Mundhöhle aus, das Oedem in der Submaxillarisgegend, in Bremers Fall hingegen, bei Infektion vom Uterus aus, das Oedem an Brust und Armen aufgetreten. Ebenda fand sich auch das Oedem in dem Falle von Grigorjeff & Ukke bei Infektion vom Darm aus bei Typhus abdominalis.

Stets geht die Erkrankung mit Fieber einher.

Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß manchmal auch ein völlig atypisches Krankheitsbild vorkommt, indem die Bacillen des malignen Oedems lokale Entzündungs- und Eiterungsprozesse hervorrufen, bei denen kein wesentliches Oedem zustande kommt (Menereul, Witte, Giglio). Dieses gelegentliche Vorkommen von Ab-

szessen betont übrigens auch v. Hibler in seinem Buch über die pathogenen Anaëroben (S. 365).

Wir haben nun noch der histologischen Veränderungen zu gedenken, die sich an der Impfstelle sowie deren Umgebung nachweisen lassen.

(Die inneren Organe zeigen Veränderungen wie bei anderen schweren Infektionskrankheiten, so trübe Schwellungen, fettige Degeneration und Zeichen zirkulatorischer Störungen. Daher ist es wohl unnötig, auf dieselben hier näher einzugehen.)

An der Impfstelle und deren Umgebung finden sich vornehmlich Veränderungen, die wir als entzündlich oder doch von Entzündung abhängig bezeichnen müssen. Entsprechend dem makroskopischen Befund weist auch das Mikroskop Oedeme, Nekrosen, Hämorrhagien sowie degenerative Zustände verschiedener Art, schließlich die Erscheinungen des Gewebsemphysems auf.

An Veränderungen, die nach v. Hibler für die Differentialdiagnose verwertbar erscheinen, ist anzugeben:

Die strotzende Blutfülle der Gefäße in den Randpartien der geschwollenen Teile, sowie die ödematöse Durchtränkung der Haut und Subcutis in den mittleren Teilen. Ab und zu beobachtet man dabei Lockerung und blasige Abhebung der Epidermis. Unter dem Drucke der Oedemflüssigkeit kommt es zur Auscinanderdrängung der Gewebselemente und der Subcutis und der angrenzenden Muskulatur. Dies kann soweit gehen, daß die Blutgefäße völlig isoliert und von ihrer Umgebung losgelöst werden. Meist sehr stark ausgeprägt finden und sich beim malignen Oedem Hämorrhagien in den ödematösen Gebieten.

(Die hier geschilderten Veränderungen finden sich übrigens auch beim Rauschbrand und bei Infektionen mit dem Kleinschen Enteritisbacillus und dem Bacillus der Art XI v. Hiblers.)

Außer der ödematösen und hämorrhagischen Durchtränkung der Gewebe sieht man besonders im Schwellungsbereich eine starke Fibrinablagerung sowie eine oft sehr dichte Infiltration mit Leukocyten.

Die nekrotischen Herde im Zentrum solcher Entzündungen finden sich oft dicht von Bacillenrasen erfüllt.

Diese Nekroseherde sind meist auf die Impfstelle beschränkt. Sie sind übrigens beim malignen Oedem lange nicht so häufig wie beim Rauschbrand. Manchmal können Nekrosen auch ohne Begleitung von Entzündung oder Gasbildung vorliegen. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um Toxinwirkung des eingebrachten Impfmateriales (siehe v. Hibler l. c. S. 374).

Die schon mehrfach erwähnte, gelegentliche Gasbildung tritt uns im Schnittpräparat in Form von runden Vakuolen im Gewebe oder der unter dem Einfluß des Fixierungsmittels erstarrten Oedemflüssigkeit entgegen. Sie ist fast durchweg an die Nekroseherde gebunden und kommt hauptsächlich in der Muskulatur zur Entwicklung. Auf die Bedingungen ihres Zustandekommens wurde schon oben hingewiesen.

Schließlich wären noch eigenartige Muskelveränderungen hervorzuheben, die v. Hibler in seinem Werke genau beschreibt und für das maligne Oedem als konstanten Befund bezeichnet (siehe v. Hibler l. c. S. 384). Es handelt sich hierbei um Höhlenbildungen in den Muskelfasern, die mit Flüssigkeit gefüllt sind und in welchen

v. Hibler meist zahlreiche Bacillen antraf. v. Hibler nimmt an, daß diese eigenartige Veränderung, die sich, wie gesagt, vornehmlich beim malignen Oedem sowie bei Infektionen mit seinem Bacillus Art XI findet, auf eine „peptische" Auflösung der Muskelsubstanz durch die Bacillen zurückzuführen sei.

Von anderen Autoren, außer v. Hibler, erwähnt Sanfelice ebenfalls entzündliche Veränderungen in Form von Leukocyteninfiltration im Unterhautzellgewebe und in der Muskulatur. In Döménys Fall handelt es sich nach v. Hibler um den Ghon-Sachsschen Bacillus, nicht um malignes Oedem im Sinne Kochs.

Verbreitung, Morphologie und Biologie der Bacillen des malignen Oedems im Tierkörper.

Wie schon aus dem vorhergehenden Abschnitt hervorgeht, können die Bacillen des malignen Oedems auf verschiedene Weise in den Tierkörper gelangen. Die gewöhnliche Eingangspforte stellen Hautverletzungen dar. Daneben sprechen verschiedene Beobachtungen, so besonders die Fälle bei malignem Oedem bei Schweinen, die Jensen beschrieb, dafür, daß auch ein Eindringen von Schleimhäuten aus möglich sei. Wahrscheinlich sind auch hier kleine Verletzungen zum Zustandekommen der Infektion nötig, wenigstens können die negativen Resultate der Fütterungsversuche von Happich an den verschiedensten Tieren in diesem Sinne gedeutet werden, sowie andererseits die positiven Ergebnisse von Menereul, der der Bacillenfütterung eine Alkoholfütterung vorhergehen ließ.

Ob eine Infektion durch Inhalation möglich sei, ist noch nicht entschieden. Möglicherweise gehören die von Kitt erwähnten zwei Fälle von Lungenödem bei Schafen hierher. Happichs Versuche, von der Nase oder dem Conjunctivalsack aus eine Infektion hervorzurufen, schlugen fehl.

Sehr leicht gelingt hingegen eine Infektion von den serösen Häuten aus, ebenso von der Schleimhaut der Vagina und des Uterus, doch sind auch hier wahrscheinlich kleine Epitheldefekte nötig.

Intravenöse Injektionen von Bacillen des malignen Oedems scheinen nach Jensen unschädlich.

Gelangen nun Oedembacillen auf einem der genannten Wege in den menschlichen oder tierischen Körper, so kann ihr Schicksal ein verschiedenes sein.

Besson hat gezeigt, daß das Einbringen von Oedembacillen oder Sporen nicht unbedingt zur Infektion führen muß, sondern daß in einer Anzahl von Fällen sich Leukocyten, durch positive Chemotaxis angelockt, an der Eintrittspforte ansammeln und die Bacillen oder Sporen aufnehmen. Auch v. Hibler erwähnt, daß Phagocyten die Bacillen aufnehmen, und zwar tritt dies besonders schön hervor, wenn abgeschwächtes Impfmaterial verwendet wird.

Wo tödliche Infektion auch bei Injektion nur kleiner Mengen erfolgt, nimmt Besson und mit ihm Leclainche & Vallée an, daß aus irgendeinem Grunde die Phagocytose unterblieben sei.

Experimentell läßt sich die Phagocytose verhindern, wenn man vor der Kultur eine auf die Leukocyten negativ chemotaktisch wirkende Substanz, z. B. Milchsäure, einspritzt (Cornevin). Auch von v. Hibler wird die erhöhte Empfindlichkeit nach vorheriger Milch-

säureinjektion betont. Es gilt dies übrigens nicht nur für die Bacillen des malignen Oedems, sondern auch für den Rauschbrand (Leclainche & Vallée) und den Bradsot (C. O. Jensen).

Die Wirkung der Milchsäure beruht aber auch darauf, daß sie das Gewebe schädigt und so die Infektion erleichtert, wie ja alle Gewebsschädigungen, z. B. Traumen.

Eine infektionsfördernde Wirkung hat ferner die Mitinjektion von anderen Bakterien.

Besson geht sogar so weit, zu behaupten, daß die Bacillen des malignen Oedems allein keine Infektion hervorzurufen vermögen.

Obzwar bei den Spontanerkrankungen an malignem Oedem tatsächlich meist Mischinfektionen vorliegen, so ist es doch, wie Jensen & Sand, Sanfelice, v. Hibler bewiesen haben, sehr leicht möglich, auch mit Reinkulturen von Oedembacillen eine tödliche Erkrankung hervorzurufen.

Aus dem Vorliegen einer Mischinfektion, speziell mit anderen Gasbildnern, erklären sich uns auch wenigstens zum Teil die Verschiedenheiten im klinischen Bilde des malignen Oedems.

Ferner fanden Sanfelice und v. Hibler, daß durch das Zusammenwirken mit anderen Bakterien die Virulenz der Bacillen des malignen Oedems gesteigert oder geschwächt werden kann.

Wie Gaffky zuerst gezeigt hat, verbreiten sich die in den Körper eingedrungenen Bacillen des malignen Oedems vornehmlich durch fortgesetztes Wachstum. Von der Impfstelle aus, wo sie sich in großer Menge in der Oedemflüssigkeit und angrenzenden Muskulatur, wenigstens in deren oberflächlichen Schichten, sehr reichlich finden, während die tieferen Muskelschichten bakterienarm oder -frei sind, dringen sie gegen die serösen Häute vor. Ihr massenhaftes Auftreten daselbst betonte schon R. Koch.

Von da aus erfolgt dann eine Infektion der Oberfläche der großen Organe. In letzteren und im Blute sind die Bacillen, wie bereits Gaffky erwähnt, während des Lebens und kurz nach dem Tode nur spärlich zu finden.

Aber schon bald nach dem Tode wandern sie massenhaft in Blut und innere Organe ein. Da außerdem häufig post mortem ein Uebertritt des im Darm häufigen Bacillus phlegmonis emphysematosae in die Gewebe und ins Blut sehr rasch stattfindet, so fordert v. Hibler eine möglichst baldige Sektion.

Wie besonders v. Hibler und im letzten Jahre auch Markoff hervorheben, aber auch schon von Koch und von anderen Autoren beobachtet wurde, bilden die Bacillen des malignen Oedems in der Oedemflüssigkeit und auf den serösen Häuten lange Scheinfäden, die häufig zu einem dichten Filz verschlungen sind. Die genannten Autoren betonen die Wichtigkeit dieses Verhaltens in differentialdiagnostischer Hinsicht gegenüber anderen Anaërobiern, z. B. dem Rauschbrand. Dasselbe Verhalten auf serösen Häuten beobachtet man beim Ghon-Sachsschen Bacillus. (Vgl. Fig. 3 und 7 auf Taf. I in v. Hiblers Werk über die pathogenen Anaëroben sowie Fig. 1 auf Taf. XVIII, v. Hiblers im Kapitel: Rauschbrand.) Dabei ist aber nach v. Hibler die Untersuchung längstens 24 Stunden post mortem vorzunehmen, da sonst auch andere Bacillen eventuell zu Scheinfäden und Ketten auswachsen können.

Bei kleineren Tieren finden sich meist schon kurz nach dem Tode auch in den inneren Organen die Bacillen ziemlich reichlich, indem dieselben von der Oberfläche rasch in die Tiefe vordringen. Bei Mäusen überschwemmen die Bacillen schon zu Lebzeiten das Blut.

In den quergestreiften Muskelfasern finden sich ebenfalls häufig Bacillen, teils einzeln, teils in Ketten und führen hier zu der im vorigen Abschnitte beschriebenen Muskelveränderung.

Differential-diagnostisch wichtig ist, daß die Bacillen des malignen Oedems im Tierkörper nach v. Hibler nur selten Blähformen und granuloseführende Formen zeigen, während wir diese beim Rauschbrand häufig zu beobachten Gelegenheit haben. (v. Hiblers Anaërobenwerk, S. 20.)

Recht häufig bilden die Bacillen in den Muskeln Sporen, während die Belege auf den serösen Häuten meist sporenfrei sind. Seziert man aber erst längere Zeit nach dem Tode, so können auch hier Sporen vorgefunden werden.

Der Bacillus des malignen Oedems bildet in Kulturen Toxine. Sanfelice fand 25—30 ccm Kulturfiltrat für Meerschweinchen tödlich. Dabei war das pathologisch-anatomische Bild nicht so charakteristisch wie bei Impfung von Reinkulturen.

Schließlich noch einige Worte über die Gärtätigkeit der Bacillen des malignen Oedems.

Die ausgedehntesten Untersuchungen hierüber liegen von Schattenfroh & Grassberger vor. Dieselben fanden als wichtigstes Produkt Milchsäure und regelmäßig Aethylalkohol und flüchtige Säuren, darunter Buttersäure als Gärprodukte aus Dextrose und Saccharose. — Der Nachweis von Aethylalkohol in den Kulturen des Bacillus des malignen Oedems läßt sich nach Grassberger & Schattenfroh sowie nach Foth differential-diagnostisch gegen Rauschbrandbacillen verwerten, die keinen Aethylalkohol bilden.

Eine wichtige biologische Eigenschaft der Mikroorganismen ist ihre Befähigung, die Bildung von Immunkörpern etc. im befallenen Organismus anzuregen. Ich füge deshalb hier gleich die Ergebnisse der einschlägigen Untersuchungen mit Bacillen des malignen Oedems an.

Ueber Immunisierungs- und Agglutinationsversuche mit Bacillen des malignen Oedems.

Eine natürliche Immunität scheint wenigstens für das experimentell erzeugte maligne Oedem das Rind zu haben, wie aus den oben zitierten Versuchen von Kitt u. a. hervorgeht, ferner scheinen Katzen und Enten sehr resistent.

Nach Chauveau & Arloing bewirkt ein einmaliges Ueberstehen der Krankheit Immunität, während Jensen & Sand im Gegenteil eine erhöhte Empfindlichkeit fanden.

Roux & Chamberland gelang die Immunisierung von Meerschweinchen, und Leclainche & Morel stellten durch intravenöse Injektion von Bouillon mit Bacillen des malignen Oedem ein antibakterielles und antitoxisches Serum her. Ferner haben Leclainche & Vallée durch intravenöse Injektion abgeschwächter Kulturen an Pferden und Eseln ein Immunserum gewonnen. Duenschmann gelang

es, Meerschweinchen gleichzeitig gegen malignes Oedem und Rauschbrand zu immunisieren. Auch Agglutinine werden im Serum von Oedemkranken gebildet und können zur Differentialdiagnose verwertet werden.

So wurde von de Besehe in dem oben zitierten Fall die Diagnose durch Agglutination sichergestellt.

Markoff hat in seiner bereits mehrfach zitierten Arbeit ebenfalls sowohl Immunisierungs- als Agglutinationsversuche angestellt. Er vermochte Meerschweinchen aktiv mit abgeschwächten Kulturen von Bacillen des malignen Oedems zu immunisieren. (S. 206 der Markoffschen Arbeit.) Die Abschwächung der Bacillen gelang durch Züchtung an ameisensaurer Natronbouillonkultur (nach Kitasato & Weyl) unter Pyrogallol. Dabei änderten die Bacillen auch ihre Form, indem sie länger und dünner wurden. Sporen wurden in diesem Nährsubstrat nicht gebildet. Nach Uebertragung in Blutbouillon gewannen die Bacillen ihre alte Größe und Form, die Virulenz und die Fähigkeit, Sporen zu bilden, wieder. Um antiinfektiöse Sera gegen die verschiedensten Anaërobier zu gewinnen, injizierte Markoff 2 Schafe und 16 Kaninchen mit abgeschwächten Kulturen. Die Abschwächung erfolgte hierbei durch Erhitzung von 24—48 Stunden alten Bouillonkulturen auf 60—70° C. Betreffs der weiteren Einzelheiten der Immunisierungsmethode verweise ich auf die Originalarbeit von Markoff.

Mit dem von den geimpften Tieren erhaltenen Serum konnte Markoff andere Tiere passiv immunisieren.

Dabei kam er zu folgenden bemerkenswerten Resultaten:

Die mit dem Immunserum, das von seinem „Geburtsrauschbrandstamm“ A herstammt, geimpften Tiere waren immun gegen Rauschbrand, umgekehrt mit Rauschbrandserum geimpfte Tiere immun gegen Stamm A. Stamm A war folglich ein echter Rauschbrand.

Die mit Geburtsrauschbrandserum B geimpften Tiere waren immun gegen die 3 Geburtsrauschbrandstämme B, D, E und die Stämme II und V der „kettenbildenden Bakterien“.

Mit Immunserum D wurde Immunität gegen Stamm B, D, E (Geburtsrauschbrand), II und V und zum Teile auch Stamm I der „kettenbildenden Bakterien“ erzielt.

Durch Immunserum A (Geburtsrauschbrand, der als echter Rauschbrand diagnostisiert wurde) war es nicht möglich, gegen B, D, E, I und II zu immunisieren, ebensowenig durch Immunserum B und D gegen Rauschbrand und Stamm A.

Da sich von den „kettenbildenden Bakterien“ die Stämme II und V als Alkalibildner, die Hirnbrei schwärzen, erwiesen haben, Milch koagulieren und das Koagulum peptonisieren, so müssen sie wohl als echtes malignes Oedem betrachtet werden. Stamm B verhielt sich kulturell wie die Stämme II und V, ist also ebenfalls als malignes Oedem zu bezeichnen. Der Ausfall der Schutzimpfung scheint das zu bestätigen.

Die Stämme D und E jedoch waren Säurebildner und ebenso Stamm I der „kettenbildenden Bakterien“. Trotzdem gelang die Immunisierung gegen malignes Oedem mit denselben und umgekehrt.

Ehe wir uns mit diesem auffallenden Resultat beschäftigen, wollen wir die Agglutinationsresultate Markoffs besehen.

Statt einer Bakterienaufschwemmung diente eine Kultur in ameisensaurer Bouillon oder Martinscher Bouillon. (Rezept siehe bei Markoff.)

Zur Kontrolle wurden verschiedene Normalsera mit den Bakterienstämmen agglutiniert. Sie verhielten sich alle negativ.

Hingegen agglutinierte Immunserum Stamm A den Stamm A nach 48 Stunden noch bei Verdünnung 1:3840, nach 11 Stunden bis 1:4120. Die Stämme B, D und E, sowie die „kettenbildenden Bakterien" wurden nicht agglutiniert.

Rauschbrandbacillen wurden in 5—8 Stunden bis zur Verdünnung 1:2560 agglutiniert. Rauschbrandserum agglutinierte Stamm A bis 1:3840. Der Versuch stimmt also mit der Schutzimpfung überein und lehrt, daß Geburtsrauschbrand-Stamm A echter Rauschbrand ist.

Immunserum Stamm B agglutinierte Stamm B (Geburtsrauschbrand) und II und V (kettenbildende Bakterien, und zwar sicher malignes Oedem) nach 15 Minuten bis 1:2570, nach $^1/_2$ Stunde bis 1:10240 Verdünnung, nach 2 Stunden bis 1:20480. Also auch hier Uebereinstimmung mit der Schutzimpfung; Stamm B ist daher als echtes malignes Oedem Koch zu betrachten.

Rauschbrandkulturen wurden von dem Serum Stamm B nur noch bis zu einer Serumverdünnung von 1:30 agglutiniert.

Die Immunsera Stamm D und E (Geburtsrauschbrand) agglutinierten ihre eigenen Stämme nach 15 Minuten bis zu einer Verdünnung von 1:1280, respektive 1:2360, nach 2 Stunden bis 1:5360 respektive 1:20480.

Diese Sera agglutinierten Stamm B und die Stämme II und V nach 2 Stunden, und zwar D bis 1:5120 und E bis 1:10240.

Rauschbrandkulturen wurden von Immunserum D nach 10 Stunden bis 1:40, von E bis 1:60 agglutiniert.

Kulturell zeigen die Stämme D und E der „Geburtsrauschbrandgruppe" sowie Stamm I der „kettenbildenden Bakterien" keine Alkali-, sondern Säurebildung in Milch und Hirnbrei. Letzterer wird nicht geschwärzt, die Milch wurde nach 2—3 Tagen koaguliert, das Koagulum selbst bei einer Beobachtungsdauer von 2 Monaten nicht peptonisiert.

Nach diesem Verhalten müssen wir die Stämme Markoffs D, E sowie I in v. Hiblers erste Gruppe (Einteilung nach Verhalten in Hirnbrei) stellen, die den Rauschbrand und außerdem den Fraenkelschen, den Ghon-Sachsschen Bacillus, den Bacillus enteritidis sporogenes, den Novyschen Bacillus, den Bacillus amylobacter und die Arten VI, VII, IX v. Hiblers umfaßt. Daß Rauschbrand nicht vorliegt, wurde bereits nachgewiesen.

Vom Standpunkte des Serologen aus lassen sich Markoffs Schlüssen gemäß die Bacillen des malignen Oedems, die Rauschbrandbacillen und die übrigen von ihm in anderen Fällen von Geburtsrauschbrand gefundenen und meines Erachtens am besten in die Gruppe der Gasbranderreger einzuteilenden Bacillen als verwandt bezeichnen. Deshalb von „Varietäten" des malignen Oedems zu sprechen, wie dies Markoff tut (Zusammenfassung P. 2), scheint mir jedoch nicht angängig.

Nach den Agglutinationsversuchen möchte man vielmehr schließen, daß wir in den aufgezählten Anaërobiern eine Bakteriengruppe vor uns haben, die in ähnlichem Verwandtschaftsverhältnis steht wie

die Vertreter der Typhus-Paratyphusgruppe zueinander. Der Rauschbrand läßt sich durch die Agglutination am besten unterscheiden, während die Bacillen des malignen Oedems und die Geburtsrauschbranderreger D und E und Stamm I der „kettenbildenden Bakterien" auf diese Art kaum auseinanderzuhalten sind.

Wie sich diese Ergebnisse mit den kulturellen in Einklang bringen lassen, müssen noch weitere und auf mehr Arten ausgedehnte serologische Untersuchungen zeigen.

Foth immunisierte Kaninchen gegen Rauschbrand. Dieselben erwiesen sich gegen den Bac. des malignen Oedems Koch nicht immun*).

Die vorliegenden Resultate der Serumuntersuchungen versprechen somit wohl differentialdiagnostisch verwendbar zu sein betreffs Unterscheidung von Rauschbrandbacillen, von Bacillen des malignen Oedems und den Gasbranderregern, nicht aber bezüglich der Unterscheidung der Bacillen des malignen Oedems von den verschiedenen Gasbranderregern.

Vorkommen der Bacillen des malignen Oedems außerhalb des kranken menschlichen oder tierischen Organismus.

Der Entdecker des Bacillus oedematis maligni, Pasteur, wies denselben in faulenden Stoffen nach. Ebenso sah Feser denselben wahrscheinlich ein Jahr früher in faulender Flüssigkeit. In ebensolcher konnte ihn Gaffky beobachten.

Recht häufig scheint der Bacillus, wie schon R. Koch hervorhebt, in den oberen Erdschichten, besonders in angebauter Gartenerde zu sein. C. O. Jensen gibt zwar an, daß die Verbreitung des Bacillus in Gartenerde durchaus nicht so groß sei, als man meist annehme. Er selbst hatte nur selten mit Erde von verschiedenen Orten aus der Umgebung von Kopenhagen ein positives Resultat. Sanfelice, der anfangs auch nur relativ selten in Erdproben den Bacillus des malignen Oedems fand, machte aber darauf aufmerksam, daß bei Impfung von Erde-Emulsionen in Wasser, die anfangs den Tod der Versuchstiere durch andere Mikroorganismen herbeigeführt hatten, das Resultat ein anderes werde, wenn man dieselben auf 70—80° C erhitze und dann längere Zeit sich selber überläßt. Impfte er mit so behandelten Erdemulsionen, so erkrankten von 12 mit verschiedenen Proben geimpften Tieren (Meerschweinchen), 10 an malignem Oedem. Nach diesen Resultaten zu urteilen, ist die Verbreitung der Bacillen des malignen Oedems im Erdboden doch eine sehr große. v. Hibler züchtete seinen Stamm II ebenfalls, wie erwähnt, aus Gartenerde.

Kirchner fand den Bacillus im Zimmerstaub, R. Koch konnte denselben in von Heu abgeklopftem Staub nachweisen. Durch infiziertes Futter und Wasser gelangt der Bacillus auch in den Darmtrakt unserer Haustiere und wird daher im Kot derselben häufig gefunden.

---

*) Foth spricht einfach von verbandbildenden Bakterien. Da dieselben aber meist Ferrosulfatagar schwärzen, so waren es wohl Kochsche Oedembacillen. Möglicherweise waren die nicht schwärzenden Stämme Ghon-Sachssche Bacillen, deren Spezialität Foth nicht anerkennt. (Seite 52/53 und 48/49.)

Bei unreiner Hantierung kann es daher leicht auch zur Infektion der Milch und anderer Meiereierzeugnisse durch den Bacillus des malignen Oedems kommen. So fanden ihn Freudenreich & Gfeller in Milch.

Morphologisches und biologisches Verhalten der Bacillen des malignen Oedems in Kulturen.

Der Bacillus des malignen Oedems findet sich in Kulturen als feines Stäbchen mit abgerundeten Enden von 1 μ Dicke und 3 μ Länge, doch kommen ziemliche Schwankungen in den Größenverhältnissen vor. Sehr häufig sieht man ebenso wie an den serösen Häuten auch in den Kulturen lange Scheinfäden und Ketten. (Sanfelice.)

Er ist mit allen Anilinfarben und wie besonders die neueren Untersuchungen von Kutscher, v. Hibler, Markoff ergeben haben, auch nach Gram färbbar, doch läßt er sich hierbei, wie v. Hibler hervorhebt, durch längere Alkoholeinwirkung relativ leicht entfärben. Dies erklärt wohl die widersprechenden Angaben hierüber unter den älteren Autoren.

Sowohl die einzelnen Stäbchen, als auch die Fadenverbände zeigen deutlich progressive Bewegung, die in der Intensität allerdings verschieden sein kann. Dies hängt zum Teil von der Art des Nährbodens, zum Teil von dessen Reaktion ab, ferner vom Alter der Kulturen. So gibt Sanfelice (l. c. S. 349) an, daß in 6—7 Tage alten Kulturen bei 20° C die Bacillen zum Teil beweglich seien. v. Hibler beobachtete die beste Beweglichkeit im Stadium zwischen der üppigsten Wachstumsentfaltung und dem Beginne der Sporenbildung. Besonders gesteigerte Eigenbewegung fand v. Hibler in Hirnbreikulturen, und zwar am schönsten an Stäbchen, die in Myelin-(Lecithin)kugeln aufgenommen waren. Unter diesen Verhältnissen sowie in Serum-, Transsudat- und manchen Agarkulturen kann man nach v. Hibler öfters Bewegung sporenhaltiger Stäbchen sehen. Koch fand seinerzeit die Bacillen des malignen Oedems nur hin und wieder beweglich und läßt ihre Beweglichkeit nicht als sicheres Kennzeichen gegenüber den Milzbrandbacillen gelten. Die oben angedeuteten Verhältnisse erklären wohl die Widersprüche in der Literatur. Die Bewegung geschieht mittels peritricher Geißeln, die sich mit den üblichen Färbungsmethoden nach vorheriger Beizung gut darstellen lassen. v. Hibler fand die Geißeln der Bacillen des malignen Oedems größer als die des Rauschbrandes. Votteler konnte keine Differenzen konstatieren. Die gleichmäßigste Ausbildung der Geißeln findet nach v. Hibler in mäßig kohlehydrathaltigen, gut alkalischen Nährböden statt. Die Zahl der Geißeln kann bis zu 20 betragen.

Ebenso wie im Tierkörper vermögen die Bacillen des malignen Oedems auch in Kulturen Sporen zu bilden. Dieselben sind sowohl im frischen Präparat, im hängenden Tropfen ungefärbt, als auch im Trockenpräparat gut sichtbar, ohne daß spezielle Färbungsmethoden angewendet werden müßten.

Die Versporung tritt in den meisten Kulturen nach den Untersuchungen v. Hiblers, sowohl bei alkalischer bis zu 2 Proz. reichender, als auch neutraler Reaktion ein. Besonders reichlich werden Sporen gebildet in Milch- und in Hirnbreikulturen.

Nicht ganz übereinstimmend lauten die Mitteilungen der verschiedenen Autoren betreffs der Lage der Sporen in den Stäbchen.

Nach den meisten Autoren bilden die Sporen sich in der Mitte des Stäbchens, so daß diese spindelförmig anschwellen, so z. B. nach Gutzeit & Markoff. A. Fischer reiht daher den Bac. des malignen Oedems unter die Unterfamilie Clostrideae ein, und Baumgarten schließt sich in der neuen Auflage seines Lehrbuches 1911 dieser Ansicht an und bezweifelt von ihr aus sogar die Echtheit der Bacillen des malignen Oedems, die Kolle & Hetsch in ihrem neuen Lehrbuch abbilden, da die Kulturen dieser Autoren vornehmlich end- oder polständige Sporen besitzen. Sanfelice beschreibt mittel- und endständige Sporen. Ebenso hat v. Hibler sowohl mittel- als endständige Sporen beobachtet. Er weist nach, daß die Lage der Sporen hauptsächlich abhängig vom Nährboden und von Entwicklungsvorgängen der Bacillen sei. So fand er, daß die Sporen in kohlehydratreichen Nährböden eine viel größere Mannigfaltigkeit zeigten als in kohlehydratarmen oder -freien Medien. (v. Hibler, S. 201 und 202).

Andererseits zeigten frühe Entwicklungstadien meist mittelständige, ältere Kulturen polständige Sporen. (Siehe Fig. 2 auf der Tafel XVIII v. Hiblers Kapitel Rauschbrand.)

Die Form der Sporen ist kurz ellipsoidisch, doch wechselt sie, sowie die Sporengröße je nach dem Nährsubstrat und nach der Reaktion des Nährbodens. Die Dauerfähigkeit der Sporen ist eine große. Sie hängt jedoch ab von der Temperatur und der Reaktion des Nährbodens. Hohe Temperaturen und Säurebildung beeinträchtigen dieselbe. Die Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen die Hitze ist eine außerordentlich hohe. So konnte v. Hibler noch nach 150 Minuten langem Erhitzen in strömendem Wasserdampf (Innsbruck 97,5—98° C) von 5—6-tägigen Hirnbreikulturen Auskeimung von Sporen sehen. Zu bemerken ist hier, daß aus solchen erhitzten Sporen auskeimende Stäbchen oft weitgehende Schädigungen in ihren biologischen Leistungen zeigten.

Eine Eigentümlichkeit der Bacillen des malignen Oedems wie vieler anderer Anaërobier ist die Bildung von Blähformen und granulosehältigen Stäbchen unter bestimmten Bedingungen.

Schattenfroh & Grassberger beobachteten in Zuckeragar und in mit Dextrose bzw. Maltose versetzten Muskelkulturen geblähte und granuloseführende Mikrobenzellen. v. Hibler, der ausgedehnte Versuche über Granulose- und Blähformenbildung bei Anaërobiern angestellt hat, kommt zu dem Ergebnis, daß granuloseführende Stäbchen bei dem Bacillus des malignen Oedems in der Regel nicht auftreten. Immerhin beobachtete er an einem seiner Stämme ebenfalls Granulosebildung. (Stamm I, siehe sein Buch Tafel IX, Fig. 8 und Tafel X, Fig. 12.) Schattenfroh und Grassberger, die, wie gesagt, bei malignem Oedem in Zuckeragar und in mit Dextrose bzw. Maltose versetzten Muskelkulturen reichlich Granulose und Blähformen sahen, hält v. Hibler entgegen, daß ihre Stämme zum Teil Eiweiß nicht peptonisieren und keine fädigen Verbände bilden und daher nicht maligne Oedeme sind. (S. 181, Anaërobenwerk.)

Das Entstehen von Blähformen wird nach v. Hibler vornehmlich, neben der an sich bestehenden Neigung der Bakterienart, solche Formen zu bilden, wesentlich durch die Reaktion des Nähr-

bodens bedingt, und zwar muß dieselbe alkalisch sein. Beim Bacillus des malignen Oedems treten Blähformen, d. h. große Stäbchen von Birnen-, Zitronen-, Spindel- oder Kugelform, die sich mit Jodjodkali hellgelb färben, in Traubenzuckeragarkulturen erst bei einem Sodagehalt von 1,5—2 Proz. auf. Granulose hingegen, die bei Jodjodkalibehandlung ihre charakteristische Braunfärbung zeigt, tritt nur ausnahmsweise und zwar bei niederem Sodatiter auf (vgl. v. Hibler l. c. S. 167 und 173).

Zu dem biologischen Verhalten der Bacillen gehört wohl auch ihre Einwirkung auf die Nährsubstrate, besonders auf bestimmte Nährmedien, so auf Hirnbrei, Milch, Gelatine, koaguliertes Eiweiß und Kartoffel. Da diese Einwirkungen von großer, differentialdiagnostischer Bedeutung sind, so sollen sie in einem eigenen Abschnitte besprochen werden, und es erübrigen daher nur noch einige Worte über die Fähigkeit der Bacillen des malignen Oedems zur Bildung toxischer Substanzen in flüssigen Nährmedien.

Die bisherigen Untersuchungen ergaben meist einen nur geringen Toxingehalt der Kulturfiltrate (Roux & Chamberland, Sanfelice, Besson).

Es waren meist 25—40 ccm Kulturfiltrat zur Tötung von Meerschweinchen nötig. Penzo glaubte aus Impfungsversuchen erweisen zu können, daß injizierte Kulturen des Bac. oedemat. maligni nur durch die schon enthaltenen Toxine wirken, eine Ansicht, die von Sanfelice abgelehnt wird.

Wachstumsbedingungen der Bacillen des malignen Oedems in Kulturen.

Der Bacillus des malignen Oedems ist streng anaërob und wächst daher nur unter Luftabschluß respektive Sauerstoffabschluß.

Die Verfahren, die zu seiner Züchtung angewendet werden, sind dieselben wie bei den anderen Anaëroben. Es kann sowohl die Luftabsaugung als auch die Sauerstoffabsorption oder Verdrängung des Sauerstoffes durch indifferente Gase angewandt werden.

Einfacher ist wohl das Verfahren der Züchtung in der Tiefe hochgeschichteter Nährböden auch ohne Sauerstoffabschluß, wie es von Hesse, Liborius, Sanfelice, Novy, Ghon-Sachs, v. Hibler u. a. angewendet wurde.

Betreffs der Nährmedien scheint der Bacillus nicht besonders wählerisch. Er wächst auf allen gebräuchlichen Nährmedien, sogar auf gewöhnlichem Agar gut, bevorzugt aber nach Angabe der meisten Autoren kohlehydratreiche Nährmedien.

v. Hibler erwähnt jedoch ausdrücklich, daß er auch ohne Zusatz von reduzierenden Substanzen, wie ameisensaures Natron, Zuckerarten etc., gute Koloniebildung erzielt habe (Anaërobenwerk S. 34). Sehr geeignet zur Züchtung fand v. Hibler den Hirnbrei, dessen Anwendungsweise er noch selbst im vorhergehenden Kapitel Rauschbrand beschrieben hat. Es wird in einem späteren Abschnitte von den für die Diagnose wichtigen Veränderungen zu berichten sein, die der Hirnbrei unter der Einwirkung der durch den Bacillus des malignen Oedems bewirkten Alkalibildung erfährt.

Hier aber ist bezüglich der Eignung des Hirnbreies zur Züchtung der Bacillen des malignen Oedems anzuführen, daß diese einer-

seits auf dem Kohlehydrat- und Lecithingehalt dieses Nährbodens etc., andererseits auf der Gegenwart reduzierender Substanzen, besonders des Katechol, in demselben beruht, wie v. Hibler in seinem zitierten Buche S. 85 nachgewiesen hat. Auch die Myelinsubstanzen dürften einen Einfluß auf die Bindung des Sauerstoffes durch diesen Nährboden haben. Die Verwendung von Bouillon, in die tierische Gewebsstücke eingetragen wurden (Tarozzi, Wrzosek, Harras), gibt bei der Züchtung des Bacillus des malignen Oedems ebenfalls gute Resultate.

Zu hoher Alkaligehalt schädigt das Wachstum der Bacillen des malignen Oedems, und bewirkt, wie gesagt, Auftreten von Blähformen oder führt eine rasche Versporung derselben herbei. Dies tritt, wie v. Hibler S. 120, l. c. ausführt, häufig in Serumnährböden ein. Gegen im Nährsubstrat auftretende Säuren zeigen sich die Bacillen des malignen Oedems ziemlich unempfindlich (v. Hibler l. c. S. 77). Hingegen scheint die Bewegungsfähigkeit der Bacillen an einen gewissen Alkaligehalt der Nährsubstrate gebunden, auch soll der Kohlehydratgehalt des Nährbodens kein zu hoher sein. Zusatz von 0,5 Proz. ameisensauren Natrons zu 2—5-proz. Traubenzuckerbouillon wirkt stark abschwächend auf die Virulenz der Bacillen (Markoff l. c.). Eine Virulenzverminderung konstatierten ferner Cornevin sowie Leclainche & Vallée durch Einwirkung von Phenol und ähnlichen Substanzen. (Siehe C. O. Jensen in diesem Handbuch 1. Auflage.)

Der Bacillus des malignen Oedems wächst am besten bei 37° C, doch erfolgt auch bei 18° C noch gutes Wachstum. Hohe Temperaturen sind den vegetativen Formen schädlich, doch vertragen die Sporen Siedehitze bis zu einer Einwirkungsdauer von 60 Minuten und darüber. (Vgl. v. Hibler, Vortrag 1909, Tabelle II.)

Kolonieformen der Bacillen des malignen Oedems in Agar- und Gelatineröhrchen sowie auf der Agaroberfläche.

Die Kolonieformen, welche die Bacillen des malignen Oedems in der Tiefe von Gelatine- oder Agarröhrchen resp. auf der Agaroberfläche bilden, zeigen kein so charakteristisches Aussehen, daß aus ihnen die Differentialdiagnose gegen alle übrigen Anaëroben zu stellen wäre. Es ist vielmehr, wie v. Hibler angibt, nur eine Gruppendiagnose möglich, indem der Bacillus des malignen Oedems die Kolonieformen mit einer Anzahl anaërober Bakterien gemein hat, während andere, wie z. B. der Rauschbrand, sich in der Form der Kolonien auf Agar deutlich von der Gruppe, in die der Bacillus des malignen Oedems gehört, unterscheiden.

Die Gruppe, in die der Rauschbrandbacillus, der Fraenkelsche Bacillus usw. gehören, zeigt in der Tiefe von Agarröhrchen geschlossene, kugelige Formen mit körniger Struktur, die andere Gruppe, die neben dem Bacillus des malignen Oedems noch den Novyschen, den Ghon-Sachsschen und einige andere Bacillen umfaßt, bildet Kolonien in Form unregelmäßig gestalteter Häufchen oder Klümpchen, die an den Rändern wurzel- oder büschelartig auslaufen, also zerschlissen sind, „oder die doch die anfänglich gezeigte glatte Begrenzung später verlieren, indem sie überallhin ranken- oder

mooszweigartige Ausläufer treiben." Mitunter sind dieselben auch ganz lose und wolkig (siehe Fig. 3 auf v. Hiblers Taf. XVIII, Kapitel Rauschbrand, sowie sein Buch S. 58ff.

Das Gefüge dieser Kolonien ist bei starker Vergrößerung deutlich fädig (v. Hibler S. 58). (Vgl. auch Fig. 4, 5 und 6 auf v. Hiblers Tafel XVIII, Kapitel Rauschbrand.)

Liborius bezeichnet die Kolonien als eine vielfach verzweigte, verästelte Masse.

Votteler, der das Wachstum mehrerer Anaërobier auf Schrägagar stidierte, beschreibt beim Bacillus des malignen Oedems auf der Schrägfläche eine weiße Schicht mit wurzel- und geißelförmigen bis fädigen Ausläufern. Agarstichkulturen werden von Sanfelice, Liborius, Votteler als nicht charakteristisch bezeichnet.

In Gelatinekulturen zeigen die Kolonien nach v. Hibler eine kugelige Form mit radiär-strahligem Bau und demgemäß bei Besichtigung mit dem Mikroskop eine durchwegs rauhe Oberfläche. Die gleiche Schilderung geben Liborius, Hesse, Jensen & Sand, Flügge, Baumgarten, C. Fraenkel, Sanfelice, Lehmann & Neumann, C. O. Jensen (vgl. Fig. 7, 8 und 9 auf v. Hiblers Taf. XVIII, Kapitel Rauschbrand).

v. Hibler beobachtete eine Schrägstellung der Randstrahlen, die dadurch bedingt scheint, daß die zentralen verflüssigten Teile der Kolonie lebhaft rotieren (obige Tafel, Fig. 9).

Die radiäre Streifung sah Liborius auch am Rande der Gelatine-Stichkultur. Sanfelice beschreibt den Stich als weißen Streifen mit Seitenzweigen. Längs des Impfstiches entstehen Gasblasen. Hierauf wird die Gelatine flüssig und am Boden der Röhre sammelt sich eine weiße Masse. Zur Erzielung von Oberflächenkulturen läßt sich sowohl für Agar als für Gelatine das Plattenverfahren in Wasserstoffatmosphäre oder unter Kohlensäure oder die Züchtung in den von v. Hibler angegebenen selbstgeblasenen Glaskölbchen auf wandständiger Nährbodenschicht anwenden (v. Hibler l. c., Taf. XVII, Fig. 4—12). Die Oberflächenkolonien auf Agar gleichen völlig den Tiefenkolonien. Auch hier sehen wir einen zerschlissenen Bau, den Kern dichter, die Randpartien ausgefranst mit Ausläufern versehen. Sanfelice spricht von einem dichten Netz von Fäden.

Auch auf Gelatine sehen wir die gleichen Kolonien an der Oberfläche wie in der Tiefe. Sanfelice vergleicht sie mit denen des Bacillus subtilis.

Schon eingangs wurde darauf hingewiesen, daß aus der Form der Kolonien für die Differentialdiagnose wenig gewonnen werden kann, da eine Anzahl von verschiedenen anaëroben Arten ganz ähnliche Kolonieformen aufweisen. Noch weiter eingeschränkt wird der Wert der Kolonieformen für die Differentialdiagnose durch das öftere Auftreten von atypischen Formen. Daraus erwächst auch eine große Schwierigkeit bei der Bestimmung der einzelnen Arten, da stets typische Kolonien erzielt werden müssen, ehe eine Diagnose gestellt werden kann.

Die Bacillen des malignen Oedems können (v. Hibler l. c. S. 60ff.) auf Agar atypischerweise geschlossene Kolonien bilden wie Bacillen der Gruppe, der der Rauschbrand angehört. Noch mannigfaltiger sind die Formen in Gelatine. Hier können nämlich die Bak-

terien mit Kolonieform Typus 1 nach v. Hibler, unter die auch der Bac. des malignen Oedems gehört, verschiedene Abweichungen zeigen. Entweder schießen büschel- oder mooszweigartige Kolonien auf, die manchmal nach und nach wieder die gewöhnliche Form annehmen. Dabei kann sich auch die bei der atypischen Koloniebildung ausgebliebene Gelatineverflüssigung noch einstellen. (v. Hibler, S. 63.)

Eine andere Abweichung vom gewöhnlichen Typus ergibt sich dadurch, daß Verschiedenheiten in der Dicke der Strahlen und ihrer Anordnung unter Bildung von Verflechtungen und Krümmungen, ohne Störung der Verflüssigung, zustande kommen. Manchmal wachsen auch bei sonst typischen Kolonien einzelne Strahlen weit vor und bilden an ihren Enden neue Verflüssigungszentren. (v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 66.)

Atypische Oberflächenkolonien kommen speziell dann zustande, wenn die Agarbeläge feucht sind. Bei den steilen Belägen in den v. Hiblerschen Glaskölbchen kommt dies weniger leicht vor als auf ebenen Platten.

Gelatineplatten-Kulturen neigen besonders stark zur Ausbildung atypischer Formen.

Das beste Mittel zum Nachweis der Zusammengehörigkeit typischer und atypischer Kolonien bildet der Wechsel der Ernährungs- und Wachstumsbedingungen. (v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 73.)

Am besten bewähren sich kombinierte Züchtungen, erst kurz dauernde (1—3 Tage) in kohlehydrathaltigen und darauf länger dauernde in kohlehydratfreien Serum-Nährsubstraten. Gelingt die Ueberführung von atypischen in typische Kolonienformen nicht auf kulturellem Wege, so muß das Tierexperiment herangezogen werden. Die Gründe für das Zustandekommen atypischer Kolonien können verschieden sein, v. Hibler führt (Anaërobenwerk S. 76—79) an:

1. Abnahme der Lebensenergie der Mikroben (z. B. bei längerem Verweilen auf erschöpftem Nährboden).

2. Keimschädigung bei Züchtung in ungünstigen Nährsubstraten.

3. Unpassenden Reaktionszustand des Nährbodens. (Letzteres bezieht sich hauptsächlich auf Säurebildung im Nährboden, weshalb dieser Punkt für die Bac. des malignen Oedems, die als Alkalibildner die Säuren neutralisieren, weniger von Bedeutung ist.)

4. Ungünstige Kulturbedingungen bei der Koloniebildung selbst (z. B. in den oberflächlichen Schichten des Nährbodens, wenn nicht bei Sauerstoffabschluß gezüchtet ist).

5. Reicher Kohlehydratgehalt (oft auch schon nur über $^1/_2$ Proz. Traubenzucker) begünstigt die Bildung atypischer Kolonien.

6. Zu hoher oder zu geringer Wassergehalt des Nährbodens.

Wachstumseinwirkung der Bacillen des malignen Oedems auf gewisse Nährsubstrate.

Wie bereits erwähnt, rufen die Bacillen des malignen Oedems in bestimmten Substraten Veränderungen hervor, die sich nach den Untersuchungen verschiedener Autoren als konstant und daher für den Oedembacillus charakteristisch erweisen. Besonders die ausgedehnten Untersuchungen v. Hiblers haben ergeben, daß diese Veränderungen differentialdiagnostisch von hoher Bedeutung

sind, indem sie einerseits eine Einteilung der pathogenen Anaëroben in gewisse Gruppen gestatten, andererseits im Verein mit anderen kulturellen und morphologischen Merkmalen die einzelnen Vertreter dieser Gruppen so gut charakterisieren, daß ihre Berücksichtigung bei der Artbestimmung der einzelnen Anaërobier unumgänglich nötig ist.

Es handelt sich hierbei im wesentlichen um Aenderungen der Reaktion der Nährsubstrate, um Vergärung oder Verflüssigung, um Veränderung der Farbe des Mediums und schließlich um Bildung gewisser Gase und Riechstoffe.

Vom Nährboden kommen hier in erster Linie der v. Hibler-sche Hirnbreinährboden, ferner Milch, erstarrtes Serum, Gelatine und Kartoffel in Betracht.

Der Hirnbreinährboden besteht aus fein zerteilter Hirnsubstanz mit $^1/_3$—$^1/_4$ Volumteilen Leitungswasser oder Kochsalzlösung (0,6 Proz.). Nach 3—4-maliger Sterilisierung im Dampftopf erweist sich derselbe als sehr lange haltbar, doch muß er vor der Impfung stets nochmals ausgekocht werden. Die Impfung erfolgt in den Grund des Substrates. Eine besondere Vorkehrung zum Abschluß des Sauerstoffes ist hierbei nicht nötig, wie v. Hibler selbst im Kapitel Rauschbrand des Näheren erörtert hat.

Dieser Nährboden besitzt an sich eine schwachsaure Reaktion. Bei Einbringung von Oedembacillen wird nun diese saure Reaktion in eine alkalische umgewandelt, was sich durch eine Schwärzung des Hirnbreies kenntlich macht. Durch diese Veränderung unterscheiden sich die Oedembacillen ebenso wie die anderen Arten der Gruppe II v. Hiblers, nämlich: der B. tetani, cadaveris sporogenes, v. Hiblers Art XI, sowie die von v. Hibler als B. botulinus angesehene Art und seine Art XV von den Rauschbrandbacillen und von den noch im folgenden zu besprechenden, anderen Anaërobiern, nämlich dem Novyschen B., dem Fraenkelschen, dem Ghon-Sachs-schen, dem Kleinschen Bacillus enteritidis sporogenes und der pathogenen Art VI v. Hiblers, bei denen diese Schwärzung nicht eintritt. Sie werden als Erreger des Gasbrandes in einem speziellen Kapitel ihre Besprechung finden (gleich der Art XI v. Hiblers, welche aber, wie gesagt, den Hirnbrei schwärzt).

Was nun die Schwärzung des Hirnbreies anlangt, so führt sie v. Hibler auf die Bildung von Schwefelwasserstoff und Alkali zurück, die durch die betreffenden Bacillen, also gegebenen Falles durch die Bacillen des malignen Oedems, hervorgerufen wird. Es kommt dabei zur Ausfällung von Schwefeleisen im Nährboden, und zwar vorerst in den obersten Schichten. (v. Hibler l. c. S. 89.)

Auch Gasbildung wird beim Wachstum der Bacillen des malignen Oedems in Hirnbrei beobachtet, doch ist diese, da sie bei fast allen Anaërobiern mehr oder weniger eintritt, differentialdiagnostisch nicht verwertbar. Wichtiger ist die Bildung von eigentümlichen Riechstoffen, und zwar tritt bei den B. des malignen Oedems und bei der Art XI v. Hiblers ein brenzliger Geruch auf und außerdem ein fauliger Geruch, der aber bei allen den Hirnbrei schwärzenden Anaërobiern zu beobachten ist. Bei schwerer Schädigung der Keime kann nach v. Hiblers Erfahrungen die Schwärzung des Hirnbreies, die sonst am dritten Tage einzutreten pflegt, sich verzögern oder

sogar ganz ausbleiben, doch besteht dann trotzdem die Schwefelwasser- und Alkalibildung. Allerdings ist dieselbe bedeutend verlangsamt bzw. vermindert.

Es muß also in solchen Fällen die Reaktionsprüfung vorgenommen werden, um zu unterscheiden, ob ein Bacillus aus der Gruppe der Säure- oder einer aus der Gruppe der Alkalibildner vorliegt. (v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 97.)

Diese von v. Hibler ermittelten Wachstumseinwirkungen auf den Hirnbrei haben neuerlich durch die Markoffschen Untersuchungen volle Bestätigung erfahren.

Die Milch wird von den Bacillen des malignen Oedems nach C. O. Jensen allmählich zur Gerinnung gebracht und später wieder peptonisiert. Auch Sanfelice spricht von einer teilweisen Kaseinfällung. v. Hiblers Beobachtungen stimmen mit denen von C. O. Jensen überein, doch macht v. Hibler darauf aufmerksam, daß es sich empfiehlt, nicht entfettete Milch zu verwenden, da dann durch die Rahmschicht allein schon der Luftabschluß gesichert ist, und verlangt eine Beobachtungszeit von über 10 Tagen. (v. Hibler, S. 99.)

Schattenfroh & Grassberger beobachteten bei verschiedenen Stämmen von Oedembacillen ein verschiedenes Verhalten und glauben sich zu der Annahme einer großen Labilität der Fähigkeit der Oedembacillen zur Eiweißzersetzung berechtigt.

v. Hibler weist dies aber auf Grund seiner Beobachtungen zurück und hält nur das Sporenmaterial I von Schattenfroh & Grassberger für Oedembacillen im Sinne Kochs, das die Milch zur Gerinnung und das Gerinnsel wieder zur Lösung brachte, nicht aber das Sporenmaterial II, welchem die Fähigkeit der Kaseinpeptonisierung fehlte. Markoff fand stürmische Milchgerinnung und ständig nachherige Lösung des Kaseingerinnsels. Dieser Autor hielt die Milchkulturen anaërob in H_2-Atmosphäre, während v. Hibler bei seinen Untersuchungen, wie gesagt, den Sauerstoffabschluß für genügend fand, den die Rahmschicht bildet. C. O. Jensen sowie Markoff bezeichnen den Geruch der Milchkulturen als faulig. Gasentwicklung in der Milch findet sich nach v. Hibler nur selten.

Koaguliertes Serum wird durch den Bacillus des malignen Oedems verflüssigt. Bei stark alkalischer Reaktion des Nährbodens bleibt mitunter diese Verflüssigung nach v. Hiblers Erfahrungen aus. Neutralisiert man aber vor der Impfung den Alkaliüberschuß durch Milchsäurezusatz, so tritt die Serumverflüssigung ein. Das Ausbleiben derselben erklärt sich aus einer Wachstumshemmung der Bacillen in dem alkalischen Nährboden. Die Reaktion des Nährbodens wird meist nicht geändert, nur bei Kohlehydratzusatz kommt es manchmal nach Wochen und Monaten zur Abnahme der Alkaleszenz bis zu schwacher Säuerung des Nährbodens. Das Serum wird durch den Bac. oedemat. maligni in ähnlicher Weise geschwärzt wie der Hirnbrei (v. Hibler), was hauptsächlich bei hämoglobinreichen Sera vorkommt und gleich wie die Hirnbreischwärzung auf Schwefeleisenbildung beruht. Eine auffallende Gasbildung wird auch bei Traubenzuckerzusatz nicht beobachtet, wohl aber macht sich meist ein fauliger Geruch, wie in der Milch, geltend. Verwendet man statt Serum Fibrin- oder Blutnährboden, so sind die Aenderungen derselben völlig den ersteren analog. Ebenso verhalten sich auch Leber- oder Muskel-

stückchen. Zu erwähnen ist, daß letztere erweicht (peptonisiert) werden und eine graue bis schwarze Verfärbung erfahren. Außerdem tritt ein fauliger Geruch auf (v. Hibler, Schattenfroh & Grassberger).

Bei Züchtung auf Kartoffel, die mit Kochsalzlösung oder Leitungswasser in hoher Schicht überschüttet sind (ein Luftabschluß ist hierbei nicht nötig, v. Hibler) tritt keine Gasbildung auf.

Resistenz der Bacillen des malignen Oedems gegen thermische und chemische Einwirkungen.

Die vegetativen Formen des Bacillus oedemat. maligni gehen, wie die meisten Bakterien, schon bei relativ niedrigen Temperaturen zu grunde. Keinesfalls vertragen sie die Siedehitze. Uns interessiert daher hier nur das Verhalten der Dauerformen gegen Siedetemperatur. Es ist ein großes Verdienst v. Hiblers, welcher der verschiedenen Resistenz der Sporen der von ihm untersuchten Anaërobier gegenüber der Siedetemperatur unter Einhalten bestimmter, sehr förderlicher Versuchsbedingungen (so Erhitzung der Bacillen und nachfolgende Erprobung ihrer Entwickelungsfähigkeit im selben Röhrchen; Verwendung gleichartigen Materials zu den Vergleichen etc. etc. v. Hiblers Buch S. 212 bis 215) näher nachgegangen ist, daß er die Bedeutung dieser verschiedenen Hitzebeständigkeit für die Differentialdiagnose nachwies und verwertete. Die Hitzebeständigkeit des Bac. oedematis maligni Koch ist eine ganz enorme. Selbst bei Einwirkung der Innsbrucker Siedetemperatur (97,5—98° C) durch 60 Minuten und darüber werden die Sporen der Bacillen des malignen Oedems nicht abgetötet.

Zu beachten ist allerdings, daß häufig erst nach 3—4 Tagen Zeichen von Wachstum in den mit erhitztem Material geimpften Kulturen bemerkbar werden. Unter Umständen kann eine mindere Widerstandsfähigkeit der Sporen beobachtet werden. So sind, wie v. Hibler nachwies, Sporen aus zu jungen oder zu alten Kulturen weniger widerstandsfähig, ebenso Sporen, die in sauren Medien gebildet werden.

Beobachtet man jedoch diese Verhältnisse und die obigen von v. Hibler eingehaltenen Versuchsbedingungen, so ist, wie erwähnt, die Hitzebeständigkeit der Sporen von großem, differentialdiagnostischem Wert.

Außerdem ist dieselbe noch deshalb wichtig, weil sie die Isolierung der Bacillen des malignen Oedems im Wege des Erhitzungsverfahrens ermöglicht.

Die widerstandsfähigsten Sporen erhielt v. Hibler in 4—6 Tage alten Hirnbreikulturen. Dieselben vertrugen eine Erhitzung im strömenden Wasserdampf durch 150 Minuten. (Siehe v. Hibler, S. 221, Tabelle.)

Wichtig ist, daß Bacillen, welche aus solchen überhitzten Sporen auskeimen, häufig eine Verkümmerung oder Herabsetzung einzelner biologischer Eigenschaften zeigen.

Ueber die Einwirkung von Chemikalien auf die Bacillen des malignen Oedems ist wenig bekannt. Cornevin fand, daß durch Zusatz von Phenolen die Virulenz der Bacillen vermindert werde.

Zu demselben Ergebnisse gelangten Leclainche & Vallée. Es gelingt auf diesem Wege ein Vaccin zur Schutzimpfung herzustellen. In neuester Zeit berichtete Markoff über Virulenzabnahme der Bacillen des malignen Oedems bei Züchtung auf Nährböden, denen ameisensaures Natron zugesetzt wurde. Sanfelice fand namentlich die basischen Kalisalze schädlich für die Sporen der Bacillen des malignen Oedems.

Differentialdiagnose der Bacillen des malignen Oedems gegenüber ähnlichen Bacillen.

Trotz der zahlreichen, charakteristischen Merkmale, welche in klinischer, morphologischer und biologischer Beziehung das maligne Oedem bzw. den Bacillus des malignen Oedems auszeichnen, stößt die Diagnose doch manchmal auf erhebliche Schwierigkeiten, da im Laufe der Jahre eine ganze Anzahl von Bacillen bekannt geworden ist, die einen Teil der Merkmale mit dem Bacillus des malignen Oedems gemeinsam haben und daher bei oberflächlicher Untersuchung mit ihm verwechselt werden könnten, um so mehr, als das von letzteren hervorgerufene klinische Bild dem des malignen Oedems oft recht ähnlich ist, und andererseits durch die Bacillen des malignen Oedems, wie schon eingangs erwähnt wurde, auch atypische Krankheitsbilder hervorgerufen werden können.

Die hier gemeinten Bacillen sind zum Teil ebenfalls unter dem Namen „Bacillen des malignen Oedems“ beschrieben worden. So der Novysche Bacillus oedematis maligni II und der Kleinsche übrigens aërobe Bacillus des malignen Oedems. Ein nach Sanfelices Meinung mit diesem Bacillus identisches Stäbchen, das gleichfalls aërob ist, hat er als Pseudoödembacillus beschrieben (Sanfelice, S. 353—54).

Ghon & Sachs isolierten bei einem Gasbrandfall ein anaërobes Stäbchen, das sie für den Bacillus des malignen Oedems Koch hielten. Da aber v. Hibler bei seinen vergleichenden Untersuchungen, die sich auf sechs von ihm selbst isolierte Stämme des Ghon-Sachsschen Bacillus und auf die von Kral bezogene Originalkultur desselben beziehen, einschneidende Unterschiede zwischen dem Ghon-Sachsschen und dem Kochschen Bacillus fand, so trennte er ersteren als eigene Art ab. Auf diese Unterschiede wird noch im folgenden des Besonderen hingewiesen werden. Weiteres sei noch erwähnt, daß auch Liborius schon vor Sanfelice ein anaërobes Stäbchen unter dem Namen Pseudoödembacillus beschrieben hat. Dieses soll nach Sanfelice mit dem von ihm selbst in fauligen Fleischaufgüssen, in Erde und in Kot von Meerschweinchen gefundenen Anaëroben VII identisch sein.

Diese Gleichheit des Namens hat zu einigen Irrtümern geführt, die ich hier richtig stellen möchte.

Uffenheimer hat nämlich bei der Aufzählung anaërober Gasphlegmoneerreger auch den aëroben Bacillus des malignen Oedems Klein alias Pseudoödembacillus Sanfelice, den ich oben bereits erwähnte, genannt. Dies ist selbstverständlich ein Irrtum.

Ferner möchte ich hier ausdrücklich betonen, daß natürlich der anaërobe Pseudoödembacillus Liborius und das gleichnamige aërobe Stäbchen von Sanfelice nicht identisch sein können.

Für die Differentialdiagnose geht aus dem eben Gesagten hervor, daß der Oedem- resp. Pseudoödembacillus Klein-Sanfelice als Aërobier ohne weiteres sich von dem echten Bacillus des malignen Oedems Koch unterscheidet.

Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose können daher nur mehr die folgenden Anaërobenarten machen.

1. Der Ghon-Sachssche Bacillus, der ja, wie schon erwähnt, ursprünglich für den echten Bacillus des malignen Oedems gehalten wurde.

v. Hibler hebt folgende Unterschiede desselben gegenüber dem echten Oedembacillus Koch hervor:

Bei Infektionen mit dem Oedembacillus Koch ist die Oedemflüssigkeit hämorrhagisch, beim Ghon-Sachsschen Bacillus rein serös. Der Kochsche Bacillus peptonisiert die quergestreifte Muskulatur, der Ghon-Sachssche nicht.

In der Kultur zeigt sich diese Differenz ebenfalls, indem der Kochsche Bacillus erstarrtes Serum verflüssigt, der Ghon-Sachssche nicht.

Ein weiterer, sehr wichtiger Unterschied besteht ferner darin, daß der echte Oedembacillus Hirnbrei schwärzt, der Ghon-Sachssche nicht.

In Milch rufen beide meist Gerinnung hervor, doch löst der Kochsche Bacillus das Kasein auf, der Ghon-Sachssche nicht. Hinsichtlich einer entgegengesetzten Angabe von Ghon & Mucha vgl. v. Hiblers Erörterung, S. 115, l. c.

Differentialdiagnostisch wichtig fand v. Hibler ferner die verschiedene Hitzebeständigkeit der Sporen dieser beiden Arten. Während nämlich die Sporen des Kochschen Bacillus des malignen Oedems, wie erwähnt, die Innsbrucker Siedetemperatur (97,5—98° C) bis zu einer Dauer von 150 Minuten vertragen, sterben die Ghon-Sachsschen Bacillensporen schon bei einer Erwärmungsdauer von über sechs Minuten ab. (Siehe v. Hiblers Anaërobenwerk, Tabelle III auf S. 218 und Tabelle X auf S. 221.)

Im übrigen sind die beiden Arten einander sehr ähnlich. Sie bilden auf Agar und Gelatine Kulturen von nahezu gleichem Aussehen, verflüssigen beide Gelatine, rufen in Milch nicht stürmische Gasbildung und Gerinnung nach 48 Stunden hervor und sind beide beweglich. Im Tierkörper sowohl als in Kulturen zeigen beide Arten große Neigung zur Bildung fädiger Verbände.

2. Der Novysche Bac. oedematis maligni II.

Dieser ähnelt wegen der geringen Emphysemzustände im Gewebe und seiner Pathogenität für die meisten Versuchstiere, ferner wegen der hohen Hitzebeständigkeit (180 Minuten lange Erwärmung auf Innsbrucker Siedetemperatur tötet die Sporen noch nicht ab; siehe v. Hiblers Buch, Tab. V auf S. 219) dem Bacillus oedematis maligni Koch sehr.

Als auffälligste Unterschiede sind zu nennen: das Fehlen der Schwärzung in Hirnbreikulturen von Novyschen Bacillen. (v. Hiblers Anaërobenwerk, S. 88, 89.)

In Milch ruft der Novysche Bacillus gleich wie der Kochsche nicht stürmische Gasbildung und Gerinnung erst nach 48 Stunden

oder später hervor, jedoch wird das Gerinnsel vom Bacillus des malignen Oedems wieder gelöst, vom Novyschen nicht. (v. Hibler l. c. S. 98, 99.)

Ein weiterer Unterschied besteht im Fehlen von fädigen Verbänden im Tierkörper bei Infektionen mit Novyschen Bacillen und in der Kultur dieser Bacillen (v. Hibler l. c. S. 14, 15), sowie in der rein serösen, nicht hämorrhagischen Beschaffenheit des Oedems (v. Hibler l. c. S. 351) bei Infektion mit Novyschen Bacillen.

3. Der Pseudoödembacillus Liborius (Sanfelices Anaërobe VII).

Die Beschreibung dieses schon 1886 resp. 1893 gefundenen Bacillus ist ziemlich lückenhaft. Begreiflicherweise fehlen Angaben über das Verhalten im Hirnbrei sowie betreffs der Hitzebeständigkeit der Sporen. Von dem Bacillus des malignen Oedems unterscheidet er sich gewiß schon durch die geringere Pathogenität, die starke Gasbildung in den Kulturen sowie die bedeutendere Dicke der allerdings fadenbildenden Stäbchen. Außerdem besitzt er nach Liborius einen lichten Saum (Kapsel?).

Angaben über Beweglichkeit finden sich bei Liborius nicht; Sanfelice jedoch sah bei seinem Bacillus (Anaërobe VII) Bewegung.

4. Anhangsweise möchte ich hier noch den von Ghon & Mucha 1905/06 bei eiteriger Peritonitis nach Exstirpation eines myomatösen Uterus gefundenen, anaëroben Bacillus erwähnen. Er ist dem Bacillus des malignen Oedems Koch in morphologischer und kultureller Beziehung außerordentlich ähnlich. Die von Ghon & Mucha angegebenen Unterschiede sind lediglich gradueller Natur, nur bildet der Bacillus der Peritonitis Indol, was bei dem Kochschen Bacillus nicht der Fall ist.

Als Vergleichsobjekt diente aber nicht der Kochsche Oedembacillus, sondern die seinerzeit von Ghon & Sachs auf diesen bezogene Art, die jedoch, wie erwähnt, nach v. Hibler von diesem zu unterscheiden ist.

Betreffs aller übrigen Bacillen, die Oedemzustände, aber stets kombiniert mit Gewebsemphysem, hervorzurufen vermögen, verweise ich auf das Kapitel Gasbrand.

Literatur.

[1] Albrecht, Handbuch der tierärztlichen Geburtshilfe, S. 525, zit. nach Markoff.
[2] — Ein Fall von Geburtsrauschbrand. Wochenschr. f. Tierheilk., 1897, S. 479.
Baumgarten, Lehrbuch der path. Bakterien, Leipzig, S. Hirzel, 1911.
[1] Battistini, La clinica veter., 1897, p. 205.
[2] — zit. nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, 624, 1903.
de Besehe, Ein Fall vom malignem Oedem nach einer komplizierten Fractura antibrachii. Norsk Mag. f. laeger, p. 961, 1908. Ref. Baumgartens Jahresberichte, Jahrg. 24, S. 228, 1908.
Besson, Ann. de l'inst. Pasteur, 1895, p. 179; zit. nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, 630.
Böhm, Wochenschr. f. Tierheilk., Bd. 39, S. 636 und 485, 1895; zitiert nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, S. 635.
Born, Veterinarius, 1897, Nr. 16; zit. nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, S. 624.
Braatz, Ueber einen Fall von malignem Oedem. St. Petersburger med. Wochenschrift, 1887, Nr. 51, S. 429.
Bremer, Malignant oedema and fat embolism. Americ. journ. of the medic. sciences, Vol. 95, 594, 1888.

Brieger & Ehrlich, Ueber das Auftreten des malignen Oedems bei Typhus abdominalis. Berl. klin. Wochenschr., 1882, Nr. 44. S. 661.
de Bruin, Geburtshilfe beim Rind. 3. Aufl., 1910, S. 261.
Campenon, Douze cas de septicémie gazeuse primitive. Congr. franç. de chir., 1892, p. 65.
Carl, Zur Aetiologie des sogen. Geburtsrauschbrandes. Deutsche tierärztliche Wochenschr., 1895, Nr. 41, 42, 43.
Chauveau & Arloing, Etude expérimentale sur la septicémie gangréneuse. Bull. de l'acad. de méd., 1884, p. 604 et 1129.
Cornevin, Journ. de méd. vétér., 1888, p. 393; zit. nach C. O. Jensen, dieses Handb., 1. Aufl., Bd. 2, S. 628.
Courboules, Contribution à l'étude de la nature et la prophylaxie de la septicémie gangréneuse. These de Lyon, 1883.
Dömeni, Pathol.-histologische Untersuchungen über die nach Injektion von Rauschbrandbacillen und Rauschbrandgift im Tierkörper auftretenden Veränderungen. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 5, 1904.
Duenschmann, Ann. Pasteur, T. 8, p. 403, 1894.
Fischer, A., Vorlesungen über Bakterien. Jena 1897 und 1903.
Flügge, Die Mikroorganismen. Leipzig 1896, 2. Teil, S. 234.
Foth, Die Diagnose des Rauschbrandes. Zeitschr. f. Infektionskrankh. u. Hyg. der Haustiere, Bd. 6, H. 3/4, 1909.
[1] Fränkel, E., Ueber Gasphlegmonen. Hamburg und Leipzig, L. Voss, 1893.
[2] — Ueber den Erreger der Gasphlegmonen. Münch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 42/43.
[3] — Ueber Gasphlegmone, Schaumorgane und deren Erreger. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 73, 1902.
Freudenreich & Gseller, Ueber das Vorkommen des Bac. oedemat. maligni, und die von ihm in der Milch hervorgerufenen Veränderungen. Landwirtschaftl. Jahrbuch der Schweiz, Bd. 10, 136, 1896.
Friedberger & Fröhner, Lehrb. der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere, Bd. 2, 284, 1904.
Fries, Tidskrift f. Veterinaerer, Bd. 18, 132, 1888; Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 15, 427, 1889; zit nach C. O. Jensen, Kolle-Wassermann, 1. Aufl., Bd. 2, 636.
Fröhner, Monatshefte f. prakt. Tierheilk., Bd. 12, 1901 und Bd. 13, 1902, zit. nach C. O. Jensen, dieses Handb., 1. Aufl., Bd. 2, S. 636.
Gaffky, Experimentell erzeugte Septikämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und accommodative Züchtung. Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, Berlin 1881.
Ghon & Sachs, Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. II. Zur Aetiologie des Gasbrandes. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, S. 289, 398, 481 und 609, 1903; Bd. 35, S. 665, 1904; Bd. 36, S. 1, 178.
Ghon & Much, Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. III. Zur Aetiologie der Peritonitis. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 39, S. 497 und 641, 1905; Bd. 41, S. 37, 1906.
[1] Giglio, Der Bacillus des Oedema malignum bei Beckenabszessen. Ann. di ostetricia e ginecologia, 1891, Nr. 3.
[2] — Ref. Centralbl. f. allg. Pathologie, Bd. 3, 771, 1892.
Gilruth, A., Malignes Oedem bei Schafen und Lämmern. Vet. Record, 1900, Nr. 646; Berl. tierärztl. Wochenschr., 1900, Nr. 7, S. 120.
Grigorjeff & Ukke, Malignes Oedem innerer Organe beim Menschen. Militärmed. Journ., 1898, p. 323 (russisch); zit. Centralbl. f. Bakt, Bd. 25, S. 253, 1899.
Gutzeit, Rauschbrand und malignes Oedem in differential-diagnostischer Hinsicht. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, 195, 1904.
Haemig & Silberschmidt, Klinisches und Bakteriologisches über Gangrène foudroyante. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1900, S. 361.
Hafner & Adimar, Badische tierärztl. Mitteil., 24. Jahrg., 1889, S. 34.

Happich, Dissert. Dorpat, 1892; zit. nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, S. 629.

Harras, Zur Frage der aëroben Züchtung sogenannter obligat anaërober Bakterien. Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 46, S. 2237.

Hesse, W., & R., Ueber Züchtung der Bacillen des malignen Oedems. Deutsche med. Wochenschr., 1885, Nr. 14, S. 214.

[1] v. Hibler, Beiträge zur Kenntnis der durch anaërobe Spaltpilze erzeugten Infektionskrankheiten der Tiere und des Menschen etc. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 25, H. 15/16, 17, 18/19, 1899. Nachträgliche Bemerkungen dazu, ebenda, H. 21/22.

[2] — Ueber die Differentialdiagnose der pathogenen Anaërobien. Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft, 9. Tagung. Meran 1905.

[3] — Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben, über die anatomischen und histologischen Veränderungen bei den durch sie bedingten Infektionserkrankungen des Menschen sowie der Tiere und über einige nicht pathog. Anaërobenarten. Mit 16 Crayon und 1 Farbendrucktafel. Jena, G. Fischer, 1908.

[4] v. Hibler, Zur Kenntnis der anaëroben Spaltpilze und deren Differentialdiagnose; nebst einem Bestimmungsschlüssel in 2 Tabellen. Bericht des Naturwiss.-med. Vereins in Innsbruck, 32. Jahrg., 1908/09. In Kommisson bei G. Fischer, Jena.

Hlava, Zitiert nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, S. 620.

Hoegh, Malignant Oedema (Gangrenous emphysema). Med. News, Sept. 1891; zitiert nach Stolz.

Horne, Malignes Oedem beim Rind. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1895, S. 409.

Jensen & Sand, Ueber malignes Oedem beim Pferde. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 13, H. 1, 1887; Tidsskrift f. Veterinaerer, Bd. 16, 41, 1886.

Jensen, C. O., Malignes Oedem. Dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, S. 624.

[1] Kitt, Jahresberichte der Münch. Tierarzneischule, 1883/84, S. 39, 1885.
[2] — Ebenda, 1884/85, S. 78, 1886.
[3] — Oesterreichische Monatsschr. f. Tierheilk., 1884, S. 81.
[4] — Bakterienkunde, 1903, 4. Aufl., S. 284.

[1] Klein, Ein neuer Bacillus des malignen Oedems. Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, S. 186, 1891.

[2] — Ein Beitrag zur Bakteriologie der Leichenverwesung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 25, 278, 1899.

[3] — Zur Kenntnis und Differentialdiagnose einiger Anaërobier. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig. Bd. 29, 991, 1901.

Kirchner, Zitiert nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, S. 624, 1903.

Kitasato & Weyl, Zur Kenntnis der Anaëroben. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, S. 41, 1890.

Koch, R., Zur Aetiologie des Milzbrandes. Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, Berlin 1881.

König, Lehrbuch der Chirurgie, Bd. 3, 532, 1881.

Kolle & Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten etc. 3. Aufl. Berlin und Wien, Urban & Schwarzenberg, 1911.

Koninski, Oesterreichische Monatsschr. f. Tierheilk., Jahrg. 23, 1898, S. 433; zit. nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, S. 623.

Kutscher, Ein Beitrag zur Kenntnis der bacillären Pseudotuberkulose der Nagetiere. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 327, 1894.

Labit, La semaine medical, 1890; zit. nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, S. 619.

Leclainche & Vallée, Etude comparée du vibrion septique et de la bactérie du charbon symptomatique. Extr. d. Ann. l'inst. Pasteur, T. 14, 590, 1900.

Leclainche & Morel, La sérothérapie de la septicémie gangréneuse. Ann. de l'inst. Pasteur, 1901, Nr. 1, pl. 1.

Lembecken, Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., Bd. 24, 298, 1898; zit. nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, S. 623.

Liborius, Beiträge zur Kenntnis des Sauerstoffbedürfnisses der Bakterien. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 158, 1886.

Mason, A case of malignant oedema. Amputation of the thigh recovery. Brit. med. journ., Vol. 1, p. 1273.

Maier, Ein Beitrag zum malignen Oedem. Badische tierärztl. Mitteilung, 26. Jahrg., 1891.

[1] Marek, Rauschbrand bei Schweinen. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 7, H. 11, S. 489, 1896.

[2] — Ein neuer Rauschbrandfall beim Schwein. Ebenda, Bd. 8, 247, 1897.

Markoff, Vergleichende bakteriologische u. serolog. Studien über Rauschbrand und Pseudorauschbrand. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 60, H. 3/4, 1911.

Menereul, Gangrène gazeuse produite par le vibrion septique. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 9, 529, 1895.

Moretti, La clinica veterinaria, Vol. 10, 398, 1887; zit. nach C. O. Jensen, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, 636.

Nékam, Az oedema malignumról (Ueber das maligne Oedem). Magyar Orvosi Archivum 1892, H. 4 (ungarisch). Zit. Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 160, 1892.

[1] Novy, Die Plattenkulturen anaëroben Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, S. 566, 1894.

[2] — Ein neuer anaërober Bacillus des malignen Oedems. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 209, 1894.

Pasteur, Sur le vibrion septique. Bull. de l'acad. de méd., 1877 und 1881.

Pasteur, Joubert & Chamberland, La Théorie des germes et ses applications à la médicine et à la chirurgie. Compt. rend. des séanç. de l'acad. de méd., 1878, p. 1037.

[1] Penzo, Contributo allo studio della biologica del bacillo dell'edema maligno. Atti Accademia Lincei, Vol. 7, 206, 1891.

[2] — Beitrag zum Studium der biologischen Verhältnisse des Bac. des malignen Oedems. Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 822, 1891.

v. Ratz, Zwei Fälle von malignem Oedem bei Pferden. Veterinarius, 1899, Nr. 18 (ungarisch); Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 2, 411, 1900.

Reuter, Wochenschr. f. Tierheilk., Bd. 39, 213, 1895; zit. nach C. O. Jensen, dieses Handb., 1. Aufl., Bd. 2, S. 623.

Roux & Chamberland, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 1, 561, 1887; zitiert nach C. O. Jensen, dieses Handb., 1. Aufl., Bd. 2, S. 634.

[1] Sanfelice, Untersuchungen über anaërobe Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 14, 339, 1893.

[2] — Della Influenza degli agenti fisico-chimici sugli anaërobi patogeni dell terreno. Ann. dell'Instituto d'igiene di Roma, Vol. 4, 383, 1893; Ann. de micrographie, T. 5, Nr. 10 et 11, 1893.

Schattenfroh & Grassberger, Ueber Buttersäuregärung. III. Abhandlung. Arch. f. Hyg., Bd. 48, H. 1, 1903.

Schlacke, Zeitschr. f. Veterinärkunde, Bd. 2, S. 23, 1890; zitiert nach C. O. Jensen, dieses Handb., 1. Aufl., Bd. 2, 636.

Silberschmidt, W., Bakteriologisches über einige Fälle von Gangrène foudroyante, von Phlegmone und von Tetanus beim Menschen. Ein Beitrag zur Kenntnis der pathogenen Anaëroben. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, 422, 1902.

Stolz, A., Die Gasphlegmone des Menschen. Beiträge zur klin. Chirurgie von Bruns, Bd. 33, Heft 1, 1902.

Tarozzi, Ueber ein leichtes in aërober Weise ausführbares Kulturmittel von einigen bis jetzt für strenge Anaëroben gehaltenen Keimen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 38, 619, 1905.

Uffenheimer, Ein neuer gaserregender Bacillus. Zieglers Beiträge, Bd. 31, S. 383, 1902.

Utz, Ueber eine septische Wundinfektion nach der Geburt beim Rind. Tierärztl. Mitteil., 20. Jahrg., S. 81.

Votteler, Ueber die Differentialdiagnose der pathogenen Anaëroben durch die Kulturen auf Schrägagar und durch ihre Geißeln. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 480, 1898.

Witte, Demonstration von Tubenpräparaten mit seltenen antiserologischen Befunden. Verhandl. d. Ges. f. Gyn. u. Geburtshilfe zu Berlin, Sitz. 10. VI. 1892, Centralbl. f. Gyn., 1892, Nr. 27. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, S. 266, 1892.

[1] Wrzosek, Beobachtungen über die Bedingungen des Wachstums der obligatorischen Anaëroben in aërober Weise. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 43, S. 17, 1906.

[2] — Bemerkungen über die Züchtung von strengen Anaërobiern in aërober Weise. Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 51, S. 2534.

XV.

Malignes Oedem bei Haustieren.

Von

städt. Obertierarzt Dr. **Carl**
in Karlsruhe.

Seit der genauen Festlegung des Begriffes „malignes Oedem" durch Robert Koch sind auch bei unseren Haustieren Krankheitszustände beobachtet worden, die in der Regel auf den fadenbildenden Mikroorganismus des Begründers der modernen Bakteriologie zurückgeführt wurden. Man beschuldigte den Spaltpilz gewöhnlich dann als Krankheitsursache, wenn mit heftigen Allgemeinerscheinungen verbundene Oedem-, Emphysem- bzw. Gangränbildung im Unterhautbindegewebe und in der angrenzenden Muskulatur meist im Anschlusse an äußere Verletzungen eintrat.

Durch die spätere Forschung wurde nachgewiesen, daß es noch eine Reihe von Anaëroben gibt, die ganz ähnliche Veränderungen im Körper des Menschen und der Tiere zu inszenieren imstande sind. Für die Veterinärmedizin wird die Sachlage aber noch insofern kompliziert, als der Bacillus des malignen Oedems, nicht minder auch die anderen erwähnten Mikroben, öfters Anlaß zu Verwechselungen mit einem verwandten tierpathogenen Bacillus, nämlich dem des Rauschbrands, gegeben haben. Ja, wenn man die Untersuchungsresultate Ostertags[85, 37], wonach Rauschbrand bei Pferden nicht vorkommt, in Betracht zieht, so wären sämtliche, 1900—1908 in 15 Regierungsbezirken bei dieser Tierklasse festgestellten 48 Rauschbrandfälle entweder dem malignen Oedem oder einer der nahestehenden Anaëroben-Infektionen zuzuzählen.

Aus den angeführten Gründen ist als sicher anzunehmen, daß die in der Literatur unter dem Titel „malignes Oedem" aufgeführten Erkrankungen unserer Haustiere eine vollständig einheitliche Aetiologie nicht besitzen. Es soll daher im Laufe meiner Ausführungen der Versuch gemacht werden, diesen Gesichtspunkt bei der Beurteilung der einzelnen Literaturangaben mit heranzuziehen. —

Infolge der Veröffentlichungen von Koch und Gaffky, die das vorliegende Gebiet zum ersten Male nach streng wissenschaftlichen Grundsätzen bearbeiteten, widmeten sich eine Anzahl tierärztlicher Autoren der Erforschung des malignen Oedems bei Haustieren. Schon vorher hatten französische Gelehrte, allerdings weniger in modern bakteriologischem Sinne, versucht, das in Betracht kommende Bakterium durch experimentelle Untersuchungen nachzu-

weisen. Es dürfte sich daher empfehlen, bevor wir uns mit der zu besprechenden Infektionskrankheit in ihrem klinischen Materiale beschäftigen, die diesbezüglichen theoretischen Forschungsresultate einer Würdigung zu unterziehen. Mit anderen Worten, es sollen dargelegt werden:

I. Die wissenschaftlichen Grundlagen unserer Kenntnis vom malignen Oedem der Haustiere.

Nach ARLOING beschäftigte sich RENAULT in Alfort im Jahre 1840 experimentell mit einer von ihm als Gangrène traumatique bezeichneten Krankheit, die beim Oeffnen von Abszessen mit dem (damals nicht keimfreien) Bistouri in die Erscheinung trat, während bei Anwendung des glühenden Eisens zu demselben Zwecke jede schädliche Folge ausblieb. Ob es sich dabei immer um malignes Oedem in unserem heutigen Sinne gehandelt habe, mag füglich bezweifelt werden. Ebensowenig ist es sicher, ob die von CHAUVEAU[14] 1873 angestellten Versuche, auf den durch subkutanes Abdrehen des Samenstranges bei Ziegenböcken in Nekrose übergeführten Hoden in das Blut injizierte Mikroorganismen aus putriden Abszessen einwirken zu lassen, als dem malignen Oedem zugehörig gedeutet werden können. Möglich wäre es immerhin, daß das von diesem Autor beobachtete „Bacterium catenula, sous forme des courtes chainettes" unseren heutigen Oedembacillus vorgestellt habe.

Im Jahre 1877 veröffentlichte PASTEUR (l. c., S. 793) Untersuchungen, die dem richtigen Resultate schon sehr viel näher kommen. Er benutzte zu seinen Experimenten neben anderem Materiale große Haustiere (Pferd und Rind, an Milzbrand verendet), deren Kadaver 24 Stunden, bzw. 3 Tage gelegen hatten. Bei Verimpfung von Blut dieser Tiere auf Meerschweinchen entstand kein Anthrax, dagegen machten sich an den verendeten Tieren Erscheinungen bemerklich, wie wir sie bei Infektionen mit malignem Oedem zu beobachten pflegen (Entzündung der Muskulatur, Gasbildung an verschiedenen Stellen der Subcutis). In dem veränderten Muskelfleische und auf dem Bauchfelle, hier in Form von langen Fäden, konstatierte PASTEUR einen beweglichen Spaltpilz („Vibrion septique"), der ovale, glänzende Keimkörperchen bildete. In absolutem Alkohol blieben diese am Leben und konnten so von fremden Beimengungen gereinigt werden.

Der durch den Mikroorganismus erzeugten Krankheit legte der französische Forscher die Bezeichnung „Septicémie gangréneuse" bei, ein Begriff, für den später KOCH wegen des Fehlens des Erregers im Blute den Namen „malignes Oedem" prägte. Diesem Autor gelang es auch, bei Impftieren eine reine Infektion mit dem Bacillus in die Wege zu leiten. Als Impfmaterial benutzte er wie früher zum Teil auch PASTEUR, Erde aus den oberen Kulturschichten, Faulflüssigkeit und ähnliche Substanzen.

Weiter ausgebaut wurden die KOCHschen Untersuchungen von GAFFKY, dem es gelang, mit demselben Substrate die Krankheit hervorzurufen. Er gab eine genaue Beschreibung des pathologisch-anatomischen Befundes und stellte u. a. fest, daß die Bacillen auch mit dem Blutstrom in die Kapillaren verschleppt werden können (Glomeruli der Niere), wo sie sich sogar vermehren können. Auch GAFFKY konstatierte das Auswachsen des Krankheitserregers auf dem Bauchfell zu langen Fäden.

Das natürliche Vorkommen unseres Bacillus erfuhr, was die Haustiere anlangt, insofern eine Erweiterung, als von verschiedenen Seiten die Behauptung aufgestellt wurde, derselbe sei im Blute verendeter, namentlich erstickter Tiere zu finden.

Im Jahre 1875 fand SIGNOL, daß das Blut in den tieferen Venen asphyktisch verendeter Tiere nach längerem Liegen derselben septische Eigenschaften besaß, ein Resultat, das von PASTEUR durch Nachuntersuchung am Pferde bestätigt wurde. In dem bei dieser Gelegenheit beobachteten virulenten Bacillus erkannte dieser Bakteriologe das bei seinen früheren Impfungen verwendete Bakterium wieder. CHAUVEAU & ARLOING[2] (l. c., S. 447) prüften ebenfalls Pferdekadaver nach der erwähnten Richtung hin, und sie gelangten dabei zu dem Schlusse, daß der gefundene Bacillus auch mit dem Erreger der Septicémie gangréneuse des Menschen identisch sei.

Eine andere Ansicht äußern JENSEN & SAND[53], dahingehend, daß die in Leber und Milz durch Erstickung verendeter größerer Tiere (Pferd, Rind,

Schwein) 12—24 Stunden nach dem Tode gefundenen Mikroorganismen (die sogenannten Kadaverbacillen) nicht mit dem Kochschen Oedembacillus übereinstimmen. Jene Spaltpilze seien größer wie der letztere und zeigten auch andere mikrochemische Eigenschaften. Auch seien die Impfversuche stets negativ ausgefallen.

Als Kadaverbacillen sind jedenfalls auch die von Lustig beschriebenen, in inneren Organen, namentlich der Leber einiger an verschiedenen Krankheiten, z. B. Hufrehe, verendeter Pferde und eines Maultieres gefundenen Bakterien anzusehen.

Bei kleineren Tieren, z. B. bei Meerschweinchen, findet man nach Gaffky bei Aufbewahrung der Kadaver im Brutofen in den Organen und im Blute zu langen Fäden ausgewachsene Stäbchen, die bei Impftieren das reine maligne Oedem in die Erscheinung treten lassen.

Anscheinend auf Grund dieser Angaben Gaffkys hin, die sich aber nur auf kleinere Tiere beziehen, ging in fast alle Lehrbücher die Behauptung über, daß bei toten Haustieren nach längerem, uneröffnetem Liegen der Bacillus des malignen Oedems schlechtweg im Blute zu finden sei, ohne daß sichere Beweise dafür beigebracht werden konnten. Es ist das Verdienst Kirstens, der Sache so viel wie möglich auf den Grund gegangen zu sein. Der Autor untersuchte einerseits die Faeces vom Pferde, Kaninchen, Schafe, Schweine, Rind und von der Katze, andererseits das Blut der Taube, der Ratte, des Meerschweinchens und des Huhns auf das Vorhandensein von Oedembacillen. Es gelang ihm so 10 verschiedene „Typen" dieses kleinsten Lebewesens bakteriologisch festzulegen. Mit Ausnahme eines beim Rinde gefundenen, waren diese Bacillen alle ausgesprochen anaërob, büßten diese Eigenschaft jedoch bei längerer künstlicher Züchtung ein. Das Format war im allgemeinen etwas größer wie beim Kochschen Bacillus (Länge meist 8—10 μ, Dicke 1,5 μ). Sporenbildung wurde beobachtet.

Pathogen war nur ein aus den Faeces eines Pferdes gezüchteter Typus, der sich in seiner Form auch dem echten Oedembacillus näherte. Diesem entsprach auch beim Kaninchen und Meerschweinchen (tödliche Dosis 6 bzw. 4 ccm Bouillonkultur) pathologisch-anatomisch der Impfbefund. Zu Fäden vereinigte Erreger wurden ebenfalls nachgewiesen.

Bestätigt wird diese Behauptung durch die Studien von Grassberger & Schattenfroh, die aus der Peritonealflüssigkeit eines an Kolik verendeten Pferdes einen hochvirulenten Stamm des in Rede stehenden Mikroben züchten konnten.

Berücksichtigen wir alle diese Angaben, so will es scheinen, als ob beim verendeten Pferde der echte Bacillus des malignen Oedems, bzw. eine ihm sehr nahe stehende Varietät öfters im Blute angetroffen wird. Auch beim Meerschweinchen ist dies wahrscheinlich. In der Allgemeinheit, wie der Satz gewöhnlich ausgesprochen wird, und in seiner Ausdehnung auf alle Tierarten, dürfte er jedoch im Hinblick auf die negativen Impfresultate Kirstens und von Jensen & Sand, sowie auf die sonstigen abweichenden Merkmale nicht kurzerhand als richtig angesehen werden. —

Für die Beurteilung des malignen Oedems in seiner klinischen Erscheinung ist es von Wichtigkeit zu wissen, auf welche Tiergattungen überhaupt der Krankheitskeim durch Impfung übertragbar ist. Durch entsprechende Versuche wurde nachgewiesen, daß kutane Einverleibung des Virus unwirksam ist; nur vom Unterhautbindegewebe aus kann dieses seine krankmachende Wirkung entfalten. Schädigungen sekundärer Art, besonders Blutungen, Gewebszerreißungen und Milchsäureeinspritzungen begünstigen die Infektion (v. Hibler[45]). Ferner hat Besson aus der Impfstelle eines nach Infektion mit Gartenerde verendeten Kaninchens verschiedene akzessorische, an sich zum Teil relativ unschädliche Bakterien isoliert, die, gleichzeitig mit malignem Oedem verimpft, dessen Wirkung sehr verstärkten. Ebenso bildet Gewebsnekrose einen sehr günstigen Ausgangspunkt für die Uebertragung des Bacillus. Diese „Microbes favorisants", zu denen auch der Bacillus prodigiosus gehört, wurden auch von Leclainche & Vallée, sowie von Penzo und von Roger nachgewiesen.

Die für die Uebertragung des malignen Oedems in Betracht kommenden wissenschaftlichen Arbeiten sind ziemlich zahlreich. Es kann jedoch heutzutage nicht mehr mit Sicherheit festgestellt werden, ob die betreffenden Autoren wirklich immer den Oedembacillus als Impfmaterial benutzt haben, oder ob der eine oder andere der in letzter Zeit bekannt gewordenen pathogenen Anaëroben mit dabei im Spiele war (v. Hibler).

Cornevin stellte 1888 folgende Reihenfolge auf, absteigend nach der Empfänglichkeit der Tiere: Meerschweinchen, Esel und Pferd kommen in erster, Schaf und Taube in zweiter, Kaninchen und Huhn in dritter Linie. Die weiße Ratte wäre an die vierte, Hund, Katze und Ente an die fünfte Stelle zu setzen.

Das Rind soll nach demselben Autor sowie nach Chauveau & Arloing[13] immun sein gegenüber unserem Krankheitserreger. Tatsächlich fielen auch die Impfversuche von Happich bei diesem Tiere negativ aus. Auch gelang es weder Kitt[59] noch Carl[11], Kälber mit Reinkulturen des Bacillus tödlich zu infizieren. Kitt konstatierte zwar hochgradige Krankheitserscheinungen bei dem betreffenden Impflinge (Temperatursteigerung auf 40,2°, Hinfälligkeit, Gewichtsabnahme um 15 kg in 4 Tagen), allein wider Erwarten trat Genesung ein.

Dagegen hatten Grassberger & Schattenfroh neben drei ergebnislosen ein positives Resultat, das mit dem vorhin erwähnten Stamme vom Peritoneum eines Pferdes erzielt wurde. Das betreffende Kalb verendete nach subkutaner Injektion innerhalb 60 Stunden, und die Autopsie ergab Veränderungen, die von Rauschbrand nicht zu unterscheiden waren.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache, ferner in Würdigung des Umstandes, daß das Kalb als ein in der Hauptsache von Milch sich nährendes Tier, weniger den Pflanzenfressern als vielmehr den Fleischfressern zuzurechnen ist, die ja am Schlusse der Empfänglichkeitstabelle marschieren, muß die Infektionsmöglichkeit für das Rind zugegeben werden, und es wäre dieses mit Jensen[54] in der 4. oder 5. Gefahrenklasse unterzubringen.

Auf den pathologisch-anatomischen Befund bei mit Reinkulturen infizierten Impftieren hier genau einzugehen, würde zu weit führen. Im allgemeinen wäre zu bemerken, daß nach Chauveau & Arloing[13] die Gasbildung bei kleinen Impftieren fehlen kann, wenn diese dem tödlich wirkenden Agens infolge kräftiger Dosis (Toxinwirkung, Penzo) schnell unterliegen, und daß, ausgenommen das Schaf, keinem Tier so hochgradige Veränderungen eigen sind, wie Esel und Pferd.

Im einzelnen wäre anzufügen: Bei der Maus ist das Oedem auf die Subcutis beschränkt, ohne wesentliche Veränderungen der Muskeln. Für Meerschweinchen sind starke Degenerationsvorgänge in der Muskulatur charakteristisch (ähnlich wie beim Rauschbrand). Diese saft- und blutreich, braun- bis schwarzrot, beim Einschneiden knisternd, von eigentümlichem, süßlichem Geruch, Dünndarm entzündet (Kitt[59]).

Bei Schaf und Ziege eine stark knisternde Anschwellung an der Impfstelle. Außer der sulzigen, gasblasenhaltigen Infiltration des Unterhautzellgewebes braunrote, graugelbe und schwarzbraune Verfärbung der Muskulatur. Darmentzündung und hochgradiges Lungenödem. Beim Pferd serös hämorrhagische Durchtränkung der Subcutis und der Muskulatur, geringes Emphysem, seröse Pericarditis, Lungenödem. Huhn: Oedem der Subcutis, der Muskulatur und der Lungen. Taube: ähnliche Veränderungen wie beim Meerschweinchen, Rötung des Dünndarmes und Schwellung der Milz. Hund (Kitt[59]): Heftige entzündliche Schwellung der Impfstelle mit Störung des Allgemeinbefindens. Am 5. Tage Heilung. Nach Happich Tod zweier Hunde nach 2 Tagen. Chauvin & Roger konstatierten nur eine lokale Hautaffektion.

Von dem vorletzten Autor angestellte Fütterungsversuche fielen bei einer ganzen Reihe von Tieren ergebnislos aus; dagegen hatte Menereul Erfolg damit bei gleichzeitiger Verabreichung von größeren Alkoholgaben (hochgradige Peritonitis).

Negativ verliefen auch die Experimente Happichs bei Einträufelung des Virus in den Conjunctivalsack, die Nasenhöhle, Luftröhre und die Lungen. Peritoneale Impfung führte begreiflicherweise innerhalb 24—48 Stunden zum Tode, desgleichen intravenöse Injektion nicht zu geringer Mengen des Exsudats der Subcutis.

Endlich wäre an dieser Stelle soweit notwendig, noch kurz der morphologischen und biologischen Eigenschaften des Krankheitserregers selbst zu gedenken, wobei ich namentlich die Differentialdiagnose in bezug auf Rauschbrand im Auge habe. Fast alle Autoren, die sich mit der Materie beschäftigten, geben übereinstimmend an, daß der Bacillus des malignen Oedems fädige Verbände bilde, speziell auf dem Bauchfell. Kitasato, Sanfelice, Leclainche & Vallée, sowie v. Hibler[45] heben dieses unterscheidende Merkmal ganz besonders hervor. Der letztere bezeichnet dasselbe auch gegenüber den anderen hier in Betracht kommenden anaëroben Spaltpilzen als ausschlaggebend mit Ausnahme des Ghon-Sachsschen Bacillus, der im Tierkörper ebenfalls fädige Verbände bildet. Vielleicht könnte auch die Untersuchung der Galle mit zur

Differentialdiagnose herangezogen werden, da nach demselben Autor[46] im Sekret der Leber regelmäßig der Rauschbrandbacillus, nie aber der des malignen Oedems anzutreffen ist (Carl[12]).

Hervorzuheben ist ferner noch die Eigentümlichkeit des behandelten Bacillus, Dauerformen in Gestalt von ovalen, hellglänzenden Sporen zu bilden, die bei einfacher mikroskopischer Betrachtung sich von denen des Rauschbrandes in keiner Weise unterscheiden (Kitt[63]). Diese Tatsache hat dazu geführt, daß ungezählte Fälle von malignem Oedem für Rauschbrand ausgegeben wurden.

II. Das spontane Auftreten des malignen Oedems bei Haustieren.

Ueberblickt man die in der tierärztlichen Literatur niedergelegten Fälle von malignem Oedem, so muß es zunächst auffallend erscheinen, daß trotz der ungeheuer bakterienreichen Umgebung, in der unsere Haustiere fast ausschließlich leben, und trotz der vielen Gelegenheiten zur Infektion, doch verhältnismäßig selten derartige Erkrankungen beobachtet werden.

Zum Teil mag dies, abgesehen von einer gewiß öfters vorhandenen natürlichen Immunität, damit zusammenhängen, daß eben der Infektionskeim in den oberen Erdschichten doch nicht so häufig verbreitet ist, als es auf den ersten Blick scheinen möchte. Im Waldboden findet er sich z. B. nur selten (Cornevin). Auch Jensen konnte mit aus der Umgebung von Kopenhagen bezogenen Erdproben nur in wenig Fällen Versuchstiere wirksam impfen. Interessant ist es auch, unter diesem Gesichtspunkte die von Feser[23] durchgeführten Impfexperimente auf den oberbayerischen Alpen zu betrachten. Obwohl das dazu verwendete Material (Aufschwemmungen von Stallboden und Miststätte, Schlamm, Partikel der oberen Bodenschichten, Erde aus der Nähe seit längerer Zeit vergrabener Milzbrandkadaver) nach der gangbaren Ansicht, subkutan injiziert, höchst infektiös gewesen sein muß, verendeten von 30 geimpften Kaninchen nur 7 unter den Erscheinungen einer putriden Infektion, von der aber nicht sicher feststeht, ob wirklich malignes Oedem vorgelegen habe. Zwei mit ähnlichen Substanzen inokulierte Ziegen blieben gesund, desgleichen 17 Schafe, die ebenfalls einer subkutanen Impfung mit Teilen von 1—2 Jahren im Boden gelegenen Milzbrandkadavern sowie mit Erde von deren Umgebung unterworfen worden waren. Es wäre ja immerhin möglich, daß in den angezogenen Fällen nach Art der sogenannten biologischen Reinigung ein Zugrundegehen der Mikroorganismen und damit auch der Krankheitserreger stattgefunden habe, allein merkwürdig bleiben diese Feserschen Beobachtungen trotzdem.

Auch Kitt[59] sah von 5 mit Erde aus Lenggries infizierten Kaninchen nur 2 an malignem Oedem verenden und Sanfelice fand unter 48 inokulierten frischen Erdproben nur 19 ödembacillenhaltig. Als er dann dieselben Proben auf 70—80° erhitzte (Absterben der fremden Bodenbakterien), töteten sie fast alle Versuchstiere durch malignes Oedem. Mit Rücksicht auf das vorhin Gesagte wird man aber trotzdem schließen dürfen, daß der schädliche Keim zwar stark verbreitet ist, daß er aber doch nicht als ubiquitär vorkommender Spaltpilz betrachtet werden darf.

Die Seltenheit des Auftretens von malignem Oedem bei Haustieren ist aber jedenfalls noch darin begründet, daß der Erreger in blutenden Wunden überhaupt schwer haftet. Die meisten in der Literatur aufgeführten Fälle der Krankheit stehen, namentlich, was das

Pferd anlangt, mit ziemlich unscheinbaren, offenbar vernachlässigten Wunden oft von nekrotischem Charakter im Zusammenhange.

Ueberhaupt ist wohl zu beachten, daß die oben referierten Impfversuche nicht direkt auf die natürliche Infektion übertragen werden dürfen. Bei dieser gelangen fast regelmäßig aus dem Boden, der Streu etc. noch andere pathogene und nicht-pathogene Keime mit in die Wunde. Sie wirken zweifellos im Sinne der Microbes favorisants Bessons und der anderen Forscher, und sind sicher geeignet, das Krankheitsbild bis zu einem gewissen Grade umzugestalten. Jeder positive Impfversuch mit Gartenerde oder ähnlichem Materiale bestätigt dies (Koch, Gaffky, Sanfelice u. a.). Man geht daher wohl nicht irre, wenn man den Begriff der behandelten Krankheit bei unseren Haustieren dahin definiert, daß diese eine Mischinfektion mit dem Bacillus des malignen Oedems und verschiedenen anderen pathogenen und nicht-pathogenen Bakterien darstellt, wobei jedoch die schädigende Wirkung des spezifischen Erregers in den Vordergrund tritt.

Andererseits hält es aber schwer, aus den vorhandenen Literaturangaben zu entscheiden, ob überhaupt unser Bacillus im gegebenen Falle der Uebeltäter war, und zwar besonders aus dem Grunde, weil einwandfreie bakteriologische Untersuchungen nur in den seltensten Fällen vorgenommen wurden. Die Annahme liegt daher nahe, daß einzelne der eingangs erwähnten Anaëroben bei Krankheitszuständen der vorliegenden Art beteiligt waren.

Einen kleinen Anhaltspunkt dafür, welche Mikroorganismen bei solchen Gelegenheiten eventuell in Betracht kommen können, bieten uns die von den verschiedenen Forschern (Liborius[72a], Sanfelice[95], Kerry, Klein, Fränkel[25,26], Ghon-Sachs, Novy) aufgefundenen gewöhnlich mit dem Sammelnamen „Pseudoödembacillen" bezeichneten Krankheitskeime, die von v. Hibler[45] zum Teil auch bei Tieren angetroffen wurden.

So fand der Autor den bei Impftieren Oedeme und Emphyseme nichtblutigen Charakters verursachenden Bacillus phlegmones emphysematosae Fränkel im Herzblut eines an Milzbrand verendeten Rindes, in der Leber und Milz eines an Schweinepest verendeten Schweines, in den frischen Muskeln eines 2-jährigen, an Rauschbrand verendeten Rindes, in der Oedemflüssigkeit eines mit Gartenerde geimpften Meerschweinchens, ferner in Ackererde und in Marktmilch.

Der dem uns beschäftigenden Bacillus sehr nahestehende Ghon-Sachssche Erreger, der das Meerschweinchen rauschbrandartig infiziert, wurde von v. Hibler bei einer notgeschlachteten Kuh nachgewiesen, die unter den Erscheinungen des Rauschbrands gelitten hatte (knisternde Anschwellung an der Schulter, Muskelgewebe beim Einschneiden lebhaft knisternd, an der Oberfläche schaumig-blutige Flüssigkeit. Gewebe dunkel- bis schwarzbraun, an manchen Stellen schwarz und mäßig weich). Derselbe Keim konnte in den getrockneten Muskeln eines Rindes konstatiert werden, das in Ebersberg in Bayern an traumatischer Glossitis erkrankt und unter hochgradiger Oedembildung verendet war.

Der Bacillus sporogenes Klein, wahrscheinlich identisch mit dem von Sanfelice isolierten Pseudo-Oedembacillus, wurde aus einem Meerschweinchen gezüchtet, das nach Verimpfung vergorener Milch an einem hämorrhagisch-emphysematischen Oedem zugrunde gegangen war. Den Novyschen Bacillus entdeckte v. Hibler im Unterhautbindegewebe eines infolge Impfung mit Erde verendeten Kaninchens, außerdem im getrockneten Muskelfleische eines Wildschweines, das nach einer Verletzung am Schenkel einer rauschbrandähnlichen Infektion erlegen war.

Hierher gehören auch die Mitteilungen von Diederichs und Bambauer, die bei angeblich an Rauschbrand verendeten Pferden anaërobe, sporenbildende, anscheinend noch nicht bekannte Stäbchen nachwiesen.

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen soll nunmehr auf das maligne Oedem bei den einzelnen Haustierarten übergegangen werden.

1. Malignes Oedem beim Pferde.

(Böhm, Eckart, Fries, Fröhner[29, 30, 31], Hobstetter, Jensen & Sand[53], Kitt[63], Kröning, Moretti, v. Rátz, Sanitätsbericht der bayerischen Armee, Schlake, Zschokke.)

Bei diesem Haustiere sind bis jetzt etwa 20 Fälle der Krankheit bekannt geworden, die regelmäßig im Anschluß an Traumen eintraten. Es waren dies Wunden, oft durch verunreinigte Instrumente, rostige Nägel etc. verursacht, oder nachträglich infiziert (Kastrationswunden, Moretti), subkutane Injektionen zu Heilzwecken, Fontanell, Nageltritt, nekrotische Satteldruckstelle, Brandschorf in der Haut, Eindringen eines Strohhalms ins Auge).

Die Inkubationszeit betrug gewöhnlich 12—36 Stunden, in einzelnen Fällen aber auch 3—6 Tage.

Zu Beginn des Leidens macht sich an der Infektionsstelle, manchmal aber auch noch etwas entfernt davon (Zschokke) eine ödematöse Anschwellung bemerkbar, die gewöhnlich zuerst wenig umfangreich ist, dann aber rapid an Ausbreitung zunimmt, so daß oft große Körperpartien davon ergriffen werden. Die Anschwellung fühlt sich in der Mitte meist derb an und läßt Fingereindrücke zurück. Die Schmerzhaftigkeit ist in den äußeren Teilen größer wie im Zentrum, auch ist dort vermehrte Wärme zu verspüren und öfters deutliches Knistern. Sind Gliedmaßen betroffen, so besteht heftiges Lahmen.

Aus der Infektionswunde entleert sich bisweilen übelriechende, blutige, mit Gasblasen durchmischte Flüssigkeit. In dem zweiten Fröhnerschen Fall[30] war dagegen an der linsengroßen Wundöffnung am Schwanze nur wenig Eiter vorhanden, und auch die Veränderungen an der Subcutis (Durchtränkung mit gelblicher, trüber Flüssigkeit in der Umgebung der Wunde) wollen ebenfalls nicht in das allgemeine Schema hineinpassen. Da außerdem der Fall nicht mikroskopisch untersucht wurde, so läßt sich über die Zugehörigkeit desselben zu einem bestimmten Krankheitserreger nichts aussagen.

Schon am Anfang der Infektion machen sich heftige Störungen des Allgemeinbefindens bemerkbar, ohne Zweifel die Folge der vom Krankheitserreger produzierten Toxine. Es tritt Fieber ein (39,4—40,7 °), verbunden mit Schüttelfrösten, Schweißausbruch und Kolikerscheinungen. Schleimhäute des Kopfes stark gerötet bezw. dunkelrot. Sensorium meist eingenommen.

Der Puls, 50—80mal wiederkehrend, ist anfangs kräftig, später klein und kaum zu fühlen. Sehr bald werden auch die Lungen in Mitleidenschaft gezogen. Offenbar wirken die giftigen Stoffwechselprodukte ganz besonders auf dieses Organ, denn schon in der ersten Krankheitszeit machen sich die klinischen Erscheinungen des Lungenödems bemerkbar: vermehrte Zahl der Atemzüge (20 bis 40), die angestrengt und unter starker Bewegung der Flanken (pumpend) und oft stöhnend ausgeführt werden.

Die Futteraufnahme ist vollständig sistiert, nur Wasser wird anfangs noch zur Löschung des Durstes genommen. Kot kleingeballt und trocken.

Kurz vor dem tödlichen Ausgange liegen die Pferde meist am Boden, die Temperatur sinkt ab (37,5 °), und der Exitus erfolgt unter Erstickungserscheinungen. Dauer der Krankheit 1—3, selten bis zu 5 Tagen.

Die angewandte Therapie bestand im chirurgischen Eingriff (Oeffnen der Anschwellung durch lange Schnitte, Desinfektion). Heilung wurde nur in zwei Fällen beobachtet (Jensen-Sand und Fries).

Pathologisch-anatomischer Befund. Die hauptsächlichsten Veränderungen finden sich naturgemäß in der Umgebung der Eintrittspforte des Virus. Haut in deren Umgebung blaurot, Anschwellung von außen sich puffig anfühlend. Unterhautzellgewebe mit gelbsulziger, gasblasenhaltiger Flüssigkeit durchsetzt. Exsudat manchmal auch hellrot und zahlreiche Blutungen enthaltend. Subcutis an manchen Stellen grünlich verfärbt, beim Einschneiden knisternd unter Entleerung eines unangenehm riechenden Gases. Tiefe Hautvenen mit dunkelrotem, schäumendem Blute angefüllt.

Intermuskuläres Bindegewebe ebenfalls hämorrhagisch-ödematös infiltriert und mit Gasblasen durchsetzt (wie aufgeblasenes Kalbfleisch, Fröhner), an der Luft leicht grünliche Färbung annehmend. Muskelbündel in ihrem Zusammenhange gelockert, Hämorrhagien enthaltend, in der Tiefe grau, trocken und leicht zerreißlich (Fries). In anderen Fällen (Kitt) Fleisch schmutzig-braunrot bis schokoladenfarbig, auch schwarzrot, porös, wie Rauschbrandfleisch aussehend, bisweilen wie gekocht.

In der Bauchhöhle öfters größere Mengen dunkelbraunroten bis rötlichgelben flüssigen Exsudats. Am Bauchfell gashaltige Anschwellungen (Fröhner). Dünndarm entzündet. Leber geschwollen, gelb verfärbt und mürbe, unter dem serösen Ueberzug Gasblasen.

In der Brusthöhle gelblich-rötliches Serum und unter der Pleura linsengroße Blutungen. Lungen selbst beim Darüberstreichen knisternd, meist hellrot, von der Schnittfläche feinblasige Flüssigkeit abfließend. Luftröhre und Bronchien mit blasigem Schaum angefüllt. Im Herzbeutel Exsudat wie in der Brusthöhle. Myocard graubraun, matt, mürbe, zwischen den Fasern Gasblasen beobachtet. Unter dem Endocard Blutungen, Blut im Herzen locker geronnen.

Der Nachweis des Erregers wurde in den meisten Fällen von den betreffenden Autoren erbracht, sei es durch einfache mikroskopische Untersuchung, sei es außer dieser durch Züchtung auf entsprechenden Nährböden (Jensen & Sand, Hobstetter). Er war entweder in Form von Fäden nachweisbar, nicht selten hatte er aber Sporen gebildet (Jensen & Sand, v. Rátz). Auf diesem Umstande basiert zweifellos die häufige Verwechselung des malignen Oedems bei Pferden mit Rauschbrand, mit Unrecht, da überdies der pathologische Befund der diesbezüglichen Literaturangaben (Hofner, Hasenkamp, Schmitt, Quadekker) geradesogut durch den anderen Anaëroben erklärt werden kann.

Nach allem zu schließen, dürfen wohl mit verschwindenden Ausnahmen die vorhin besprochenen Fälle von malignem Oedem beim Pferde auf das Konto des echten Kochschen Bacillus gesetzt werden.

2. Malignes Oedem beim Rinde.

(Albrecht, Attinger, Carl[11], Elmenhoff, Hafner, Heger, Horne, Hürlimann, Kitt[63], Köckenberger, Koninski, Lembeken, Maier, Mayer, Nevermann[82], Reuter[92, 93], Schmid[97, 98], Schmitt, Schricker, Thum, Utz, Vater, Wachner, Wankmüller[107]).

Was das Rind anlangt, so tritt bei diesem das Leiden hauptsächlich in zwei Formen auf. Einmal beobachten wir ähnliche Zufälle, wie sie bereits für das Pferd pathognomonisch angegeben wurden. Zum andern bildet der im Puerperium befindliche Uterus die Eintrittspforte des schädlichen kleinsten Lebewesens. Die sich daran anschließende Krankheit weist große Aehnlichkeit mit Rauschbrand auf und hat daher auch im Volksmunde die Bezeichnung „Geburtsrauschbrand“ erhalten.

Die Infektion der Subcutis erfolgt auch beim Rinde jedenfalls durch äußere Verletzungen, obwohl in den meisten Fällen das Trauma nicht entdeckt wird. Eine Prädilektionsstelle scheint in gewissen Gegenden speziell Bayerns bei diesem Tiere der Kopf zu sein, denn es werden zahlreiche Fälle, namentlich von Attinger beschrieben, bei denen die ersten Symptome, eine ziemlich flache Anschwellung darstellend, in der Ohrendrüsen- oder Massetergegend bzw. im Kehlgange auftraten. Diese greift innerhalb kurzer Zeit, meist schnell um sich, so daß sie die Größe eines Brotlaibes erreichen kann und sich oft bis zur Brustspitze ausdehnt. Die Anschwellung fühlt sich

warm und gespannt an und erleidet Fingereindrücke. Knistern wurde nicht immer beobachtet.

Damit einhergehend machen sich regelmäßig Störungen im Allgemeinbefinden der Patienten bemerkbar. Die Tiere versagen das Futter und reagieren mit Temperatursteigerungen (bis 41,2°). In einem Falle konnte ATTINGER am Zungenbändchen eine sulzig infiltrierte Schleimhautverletzung nachweisen, die er als Infektionspforte ansieht.

Beim Spalten der Haut im Bereiche der Anschwellungen entleert sich stinkende Flüssigkeit, durch welchen Eingriff mit nachfolgender Desinfektion fast alle Rinder gerettet werden konnten. In dem SCHMIDTschen[97] Falle, der mit Notschlachtung endete, zeigten sich in dem mit Serum durchtränkten Unterhautbindegewebe Gasblasen und die Muskulatur des Halses war grau bis schwärzlich verfärbt.

Ferner berichtet MAYER beim Ochsen über eine hochgradige, bis zur Unterbrust reichende Schwellung des Schlauches, die bei der Inzision übelriechende, mißfarbige Flüssigkeit entleerte.

Bei allen diesen Zufällen wurde der Nachweis des pathogenen Spaltpilzes in keinem Falle einwandfrei geführt. Die oben zitierte Beobachtung v. HIBLERS (Nachweis des GHON-SACHSSchen Bacillus bei einem an Glossitis leidenden Rinde) legt die Vermutung nahe, daß es sich in den vom Kopfe ausgehenden Krankheitsfällen um denselben Anaëroben gehandelt habe. Der an dem erwähnten Körperteile lokalisierte Erreger könnte jedoch unter dieser Annahme auch als echter Bacillus des malignen Oedems aufgefaßt werden, da nach Ansicht der beiden Autoren selbst letzterer identisch ist mit dem GHON-SACHSSchen Bacillus.

Von ganz besonderem Interesse sind zwei von HAFNER veröffentlichte Fälle von malignem Oedem.

Beim ersten handelte es sich um ein 6 Monate altes kastriertes Rind. Die Infektion scheint vom Hodensack ausgegangen zu sein. Im anderen Falle war es eine Kuh, bei der zuerst das Euter erkrankte. Gemeinsam war der außerordentlich schnelle Verlauf (Exitus letalis nach ca. 12 Stunden), das Fehlen von Emphysem im Unterhautbindegewebe und in der Muskulatur, und das Vorhandensein von Lungenödem. Im Serum der Lungen und der Subcutis konnten in Fadenform angeordnete Bacillen festgestellt werden.

Es macht den Eindruck, als ob man die beiden Vorkommnisse als eine reine Infektion mit malignem Oedem anzusehen berechtigt sei. Das Fehlen der Gasbildung soll nachher noch berührt werden. Es wäre nun noch der Bericht von KÓNINSKI[68] zu streifen, der beim Rinde malignes Oedem in enzootischer Ausbreitung beobachtet haben will. Da die untersuchten Tiere schon längere Zeit im Boden lagen, so kann diese Behauptung keinen Anspruch auf Zuverlässigkeit machen. —

Unter der zweiten Form des malignen Oedems beim Rinde, dem sogenannten Geburtsrauschbrande, versteht man herkömmlicherweise eine an die Geburt sich anschließende infektiöse Metritis, die mit rauschbrandartigen Veränderungen in der Muskulatur einhergeht. Die Krankheit ist schon vor längerer Zeit beschrieben (FESER[23a], HIMMELSTOSS, HENNINGER, BEIER u. a.) und wurde anfangs deshalb für echten Rauschbrand gehalten, weil die Muskulatur ein Stäbchen mit glänzender Spore enthielt.

Das Leiden tritt sowohl in rauschbrandfreien als auch in Rauschbrandbezirken auf und befällt im Gegensatz zu Rauschbrand meist ältere Kühe. Prädisponierende Umstände sind Schwergeburten, abgestorbene Föten, Retentio secund., Prolapsus uteri.

Das Krankheitsbild ist ungefähr folgendes: Eintritt der ersten Anzeichen etwa 2—5 Tage post partum. Zunächst Fieber (41—42°) mit Schüttelfrösten. Puls 80—100 Schläge, Zahl der Atemzüge 30—35. Gleichzeitig Auftreten anfangs heißer und schmerzhafter, später kalter und gefühlloser knisternder Anschwellungen an den hinteren Körperteilen, manchmal auch am ganzen Körper. Die öfters konstatierte Entstehung des Emphysems zuerst an der Schulter dürfte mit einer Verschleppung des Bacillus mit dem Blutstrom und der nachfolgenden Vermehrung in den Kapillaren (Gaffky) zusammenhängen. Anschwellungen beim Anschneiden blutig-seröse, gasblasenhaltige Flüssigkeit entleerend.

Verlauf des Leidens innerhalb 1—3 Tagen tödlich. Einen Fall von Heilung beobachtete Schmid[98]. Eine Uebertragung auf zwei weitere Kühe durch einen zur Ausspülung des Uterus benutzten Schlauch erwähnt Heger[43].

Der pathologisch-anatomische Befund nähert sich in ausgesprochenen Fällen so sehr dem echten Rauschbrande, daß eine Unterscheidung bei gewöhnlicher Untersuchung kaum möglich ist (Kitt). Strebel, Vater und Schmitt vertreten deshalb den Standpunkt der Identität beider Infektionen.

Andererseits sind aber oft die Veränderungen in der Muskulatur und im Unterhautzellgewebe auf eine ödematöse Durchtränkung, vielleicht verbunden mit einzelnen Hämorrhagien, beschränkt. Diese Verschiedenheiten im Krankheitsbild des Geburtsrauschbrandes sind noch nicht aufgeklärt. Mag sein, daß die verschiedene Virulenz des Mikroben die Ursache darstellt, vielleicht darf auch die Möllersche[80] Theorie, wonach bei Rauschbrand Gasbildung dann besonders stark eintritt, wenn durch entsprechende Nahrung im Tierkörper viel Kohlehydrat (Glykogen) sich angehäuft hat, auf das maligne Oedem übertragen werden. Nach Gutzeit[38] kann übrigens auch beim echten Rauschbrand Emphysembildung fehlen.

Was nun den Erreger des Geburtsrauschbrands anlangt, so haben sich schon früh auf Grund theoretischer Erwägungen (Alter der befallenen Tiere, Vorkommen in rauschbrandfreien Gegenden) Stimmen gegen die Rauschbrandnatur der Krankheit geltend gemacht. Auch wurde von mehreren Autoren (Maier[75], Horne[50]) die Oedembacillenfäden wenigstens mikroskopisch nachgewiesen. Ich selbst habe in früheren Jahren drei derartige Fälle[11] bakteriologisch näher untersucht, und bin dabei regelmäßig auf denselben Krankheitserreger gestoßen. Dazu kommt noch ein kürzlich untersuchter vierter Fall, der ebenfalls zur Isolierung des Bacillus des malignen Oedems führte. Als neuen Nährboden habe ich bei dieser Gelegenheit mit Erfolg frische Kälberhoden benutzt. Impft man diese mit sporenhaltigem Materiale, so kann man das Auswachsen zu Fäden und die darauffolgende Sporulation in entsprechenden Zwischenräumen sehr gut studieren. Der Hoden bläht sich infolge dieser Vorgänge auf und zeigt beim Durchschneiden gashaltige Lücken. Das gleiche Nährsubstrat kann auch zur Züchtung anderer Bakterien, z. B. der Fleischvergifter und des Bact. Coli benutzt werden.

Auch v. Hibler (l. c., S. 401) konnte aus der getrockneten Muskulatur eines Falles von puerperaler Septikämie den Bacillus des malignen Oedems züchten; man darf daher annehmen, daß dieses Bakterium in Wirklichkeit die Ursache des Geburtsrauschbrandes darstellt, obwohl theoretisch die Möglichkeit einer Infektion des Uterus mit dem echten Rauschbrandbacillus zugegeben werden muß.

Nicht damit einverstanden sind jedoch unsere Landwirte, da an Rauschbrand gefallene Tiere von Staatswegen entschädigt werden, an Geburtsrauschbrand verendete nach dieser Auffassung natürlich nicht. Es sind daher von landwirtschaftlicher Seite in Preußen Schritte unternommen worden, um die Aufnahme des malignen Oedems ins Reichtierseuchengesetz herbeizuführen — bis jetzt allerdings ohne Erfolg[36]. Auch manche Tierärzte (Vater[104], Schmitt[99], Honeker[49], Reuter[93]) haben sich für die gleichmäßige seuchenpolizeiliche Behandlung der beiden sich nahestehenden Infektionskrankheiten ausgesprochen. In Bayern wird übrigens Geburtsrauschbrand entschädigt, sobald er in Rausch-

brandgegenden auftritt und die betreffenden Kühe nicht älter wie 4—6 Jahre sind. In Württemberg gelten ähnliche Grundsätze (DENZLER[18]). Baden jedoch verhält sich ablehnend.

3. Malignes Oedem beim Schafe und bei der Ziege.

KITT[62] fand bei zwei plötzlich verendeten Schafen nur hochgradiges Lungenödem. Der von dem Organ abfließende Saft enthielt zahlreiche Oedembacillen. Die von LEMBEKEN[72] und GILRUTH[34] veröffentlichten Fälle ereigneten sich im Anschlusse an Verletzungen beim Scheren. Es ging regelmäßig eine größere Anzahl von Schafen zugrunde. GILRUTH (auf Neuseeland) konnte den Bacillus des malignen Oedems bakteriologisch nachweisen.

Der von NEVERMANN[82] mitgeteilte Fall bezieht sich auf einen Ziegenbock, der infolge eines Hundebisses nach 4 Tagen der Infektion erlag. Der Bacillus in Fadenform wurde mikroskopisch festgestellt.

4. Malignes Oedem beim Schweine.

Ein von PAUKUL[87] beschriebener Fall hatte eine Hautwunde zur Ursache. Oedem- und Emphysembildung in der Subcutis. Lungenödem. Zahlreiche Bacillenfäden nachweisbar. Diagnose durch Impfversuch an Kaninchen gesichert.

Auch bei diesem Haustiere sind anscheinend Verwechselungen zwischen Rauschbrand und malignem Oedem vorgekommen. Wenigstens lassen sich die beiden MAREKschen[76, 77] angeblichen Rauschbrandfälle beim Schweine ohne großen Zwang mit einer reinen Oedembacillen-Infektion erklären, wenn man, was eigentlich am nächsten liegt, die von dem Autor gefundenen „sporenhaltigen Rauschbrandbacillen" als die Sporenform der nach seinen eigenen Angaben gleichzeitig in der Muskulatur gefundenen Oedembacillen ansieht.

Genau ebenso scheint sich die Sache bei der BORNschen[9] Veröffentlichung zu verhalten.

5. Malignes Oedem beim Hunde.

Es wären nur zwei Literaturangaben zu registrieren. LELLMANN[71] konstatierte bei einer Dogge eine ödematöse knisternde Anschwellung an der Vordergliedmaße. Allgemeinbefinden heftig gestört, Anzeichen von Lungenödem. Bei Inzision Entleerung einer mit gangränösen Gewebsfetzen untermischten gelbrötlichen Flüssigkeit. Heilung nach Inzision und Desinfektion.

Der zweite von LIVESEY[73] mitgeteilte Fall ging vom Kopfe aus und verlief tödlich. Subkutanes Emphysem war am Tage vor dem Verenden des Hundes eingetreten.

6. Malignes Oedem beim Kaninchen.

PETRI[89] fand bei im Puerperium befindlichen Kaninchenweibchen in der ödematösen Durchtränkung in der Umgebung des Uterus einen Bacillus, den er mit dem des malignen Oedems identifiziert. Daß es der richtige war, ist kaum anzunehmen, denn der Autor will ihn auf gewöhnlichen Nährböden anaërob gezüchtet haben.

Literatur.

1. ALBRECHT, Wochenschr. f. Tierheilk., 1897, S. 479.
2. ARLOING, Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies, Paris 1892.
3. ATTINGER, Wochenschr. f. Tierheilk., 1895, S. 197.
4. BAMBAUER, Deutsche Tierärztl. Wochenschr., 1911, Nr. 16.
5. BEIER, Ber. üb. d. Vet.-Wesen i. Sachsen, 1895, S. 68.
6. BESSON, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 9, 1895; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896.
7. DE BRUIN, Geburtshilfe b. Rind, Wien 1897.
8. BÖHM, Wochenschr. f. Tierheilk., 1895, S. 448.
9. BORN, Veterinarius, 1897, Nr. 16; Ref. Jahresber. v. Ellenb. & Schütz, 1898.
10. BUHMANN, Wochenschr. f. Tierheilk., 1909, Nr. 20.
11. CARL, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 29, 225.

12. Carl, Mitteil. d. Ver. bad. Tierärzte, 1901, S. 151.
13. Chauveau & Arloing, Recueil, 6. Sér., T. 14, 150, 1884.
14. Chauveau, Recueil, Sér. 5, T. 10, 263. 1873.
15. Charrin & Roger, Compt. rend. de la soc. de Biol., 1887, Nr. 25; Ref. Baumgart. Jahresber.
16. Cornevin, Compt. rend. de l'acad. de sc., T. 104, 183, 1888.
17. Davids, Ergebnisse d. allgem. Pathologie v. Lubarsch & Ostertag, 6. Jahrg., 1899, S. 100.
18. Denzler, Diskussionsbemerkungen z. Geburtsrauschbrand, Deutsche Tierärztl. Wochenschr., 1906, Nr. 46.
19. Diedrichs, ibid., 1901, Nr. 7.
20. Eckart, Wochenschr. f. Tierheilk., 1898, Nr. 52.
21. Ehrhardt, Schweiz. Arch. f. Tierheilk., Bd. 38, 82, 1896.
22. Elmenhoff, Berl. Tierärztl. Wochenschr., 1893, Nr. 23.
23. Feser, Der Milzbrand auf d. oberbayr. Alpen. München 1877.
23a. — Zeitschr. f. Tiermediz., 1880, S. 391.
24. Frank, Geburtshilfe. 3. Aufl., Berlin 1893.
25. Fränkel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 13, 1893.
26. — Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 42.
27. Friedberger & Fröhner, Lehrb. d. spez. Pathologie u. Therapie, 6. Aufl., Stuttgart 1904.
28. Fries, Zeitschr. f. Tiermediz., Bd. 15, 427, 1889.
29. Fröhner, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 12, 100, 1901.
30. — ibid. Bd. 13, 517, 1902.
31. — ibid., Bd. 14, 450, 1903.
32. Gaffky, Mitteil. d. Kaiserl. Ges.-Amtes, Bd. 1, 80, 1881.
33. Ghon & Sachs, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34 u. 35, 289 u. 178.
34. Gilruth, Vet. Rec., 1900, Nr. 446. Ref. Berl. Tierärztl. Wochenschr., 1901, Nr. 7.
35. Grassberger & Schattenfroh, Münch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 38.
36. Gutachten der Deput. f. d. Veterinärwesen über malignes Oedem. Berl. Tierärztl. Wochenschr., 1904, Nr. 28.
37. Gutachten über Rauschbrand beim Pferde. Ebenda, 1909, Nr. 48.
38. Gutzeit, Fortschr. d. Vet.-Hyg., Bd. 1, 157, 1903.
39. Hafner, Bad. Tierärztl. Mitteil., 1889, S. 33.
40. — Ebenda, 1891, S. 12.
41. Happich, Dissert. Dorpat, 1892, Ref. Baumgartens Jahresber.
42. Hasenkamp, Deutsche Tierärztl. Wochenschr., 1909, Nr. 32.
43. Heger, Mitteil. d. Bad. Tierärztl. Ver., 1907, Nr. 12.
44. Henninger, Bad. Tierärztl. Mitteil., 1887, S. 41.
45. v. Hibler, Untersuchungen über die pathog. Anaëroben, Jena 1908.
46. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, Nr. 16—18, 1899.
47. Himmelstoss, Wochenschr. f. Tierheilk., 1885, Nr. 23.
48. Hobstetter, Zeitschr. f. Veterinärkunde, 16. Jahrg., 1904, S. 19.
49. Honeker, Berl. Tierärztl. Wochenschr., 1907, Nr. 16.
50. Horne, Ebenda, 1895, Nr. 35.
51. Hutyra & Marek, Lehrb. d. spez. Patholog. u. Therapie, 2. Aufl., 1909.
52. Hürlimann, Schweiz. Archiv, Bd. 30, 24, 1888.
53. Jensen & Sand, Zeitschr. f. Tiermediz., Bd. 13, 31, 1888.
54. Jensen, Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 1. Aufl. 1903, S. 619.
55. Kerry, Oesterr. Zeitschr. f. wissenschaftl. Veterinärk., 1894, S. 228.
56. Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 107, 1889.
57. Kitt, Lehrb. d. patholog. Anat. d. Haustiere, 3. Aufl., 1905.
58. — Bakterienkunde, 4. Aufl., 1903.
59. — Jahresber. d. Tierarzneischule München, 1883/84, S. 39.
60. — Ebenda, 1884/85, S. 78.
61. — Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 13. Jahrg., 1888, S. 337.
62. — Ebenda, 9. Jahrg., 1884, S. 81.
63. — Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 8, 206, 1897.
64. Kirsten, Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 30, 223, 1903.
65. Klein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 186, 1891.
66. Koch, Mitteil. d. Kais. Ges.-Amts, Bd. 1, 49, 1881.
67. Köckenberger, Wochenschr. f. Tierheilk., 23. Jahrg., 1891, S. 142.
68. Kóninski, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 23. Jahrg., 1898, S. 433.
69. Kröning, Zeitschr. f. Veterinärkunde, 15. Jahrg., 1903, S. 438.
70. Leclainche & Vallée, Ann. Pasteur, T. 14, Nr. 9.

71. Lellmann, Berl. Tierärztl. Wochenschr., **1902**, Nr. 11, S. 173.
72. Lembeken, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 24, 298, **1898**.
72a. Liborius, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 163.
73. Livesey, Vet.-Rec., **1906**, S. 356. Ref. Berl. Tierärztl. Wochenschr., **1907**, Nr. 8.
74. Lustig, Jahresber. d. Tierarzneischule Hannover, **1878/79**, S. 54.
75. Maier, Bad. Tierärztl. Mitteil., **1891**, S. 97.
76. Marek, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 7, 489, **1896**.
77. — Ebenda, Bd. 8, 174, **1897**.
78. Mayer, Münch. Tierärztl. Wochenschr., **1910**, Nr. 29.
79. Menereul, Ann. Pasteur, **1895**, S. 529. Ref. Baumgartens Jahresber.
80. Möller, Berl. Tierärztl. Wochenschr., **1911**, Nr. 7.
81. Moretti, La clinic veterin., T. 10, 389, **1887**. Ref. Ellenb.-Schützscher Jahresber.
82. Nevermann, Veröffentlichungen (malignes Oedem), **1904**, S. 38.
83. — Veröffentlichungen (Rauschbrand), S. 36.
84. Novy, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 209, **1894**.
85. Ostertag, Zeitschr. f. Infektionskrankh., Bd. 3, 95, **1907**.
86. Pasteur, Bullet. de l'acad. de méd., 41. Jahrg., 2. Ser., T. 6, 781.
87. Paukul, Petersburger Veterinärbote, **1905**, Nr. 4. Ref. Ellenb. u. Schütz, Jahresber.
88. Penzo, Rec. d. R. accad. d. Lincei, Vol. 7, **1891**. Ref. Baumgartens Jahresber.
89. Petri, Centralbl. f. d. med. Wissensch., **1884**, Nr. 47, S. 833.
90. Quadekker, Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhyg., 19. Jahrg., S. 174.
91. v. Rátz, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 11, 411, **1900**.
92. Reuter, Wochenschr. f. Tierheilk., **1895**, S. 213.
93. — Ebenda, **1898**, S. 245.
94. Roger, Compt. rend. d. la soc. de Biol., **1889**, p. 35. Ref. Baumgartens Jahresber.
95. Sanfelice, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 374.
96. Schlake, Zeitschr. f. Vet.-Kunde, 2. Jahrg., **1891**, S. 23.
97. Schmid, Münch. Tierärztl. Wochenschr., **1910**, Nr. 35.
98. — Ebenda, **1910**, S. 495.
99. Schmitt, Berl. Tierärztl. Wochenschr., **1904**, Nr. 19.
100. Schricker, Wochenschr. f. Tierheilk., Bd. 47, 202.
101. Strebel, Schweiz. Arch. f. Tierheilk., Bd. 40, H. 5.
102. Thum, Wochenschr. f. Tierheilk., **1891**, S. 436.
103. Utz, Bad. Tierärztl. Mitteil., **1888**, S. 81.
104. Vater, Berl. Tierärztl. Wochenschr., **1900**, Nr. 42.
105. Vet.-Sanitätsbericht, Münch. Tierärztl. Wochenschr., **1910**, Nr. 28.
106. Wachner, Wochenschr. f. Tierheilk., Bd. 50, 524.
107. Wankmüller, Ebenda, Bd. 40, 470.
108. Zschokke, Schweiz. Arch. f. Tierheilk., **1901**, S. 20.

Anmerkung bei der Korrektur. Markoff (Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, 188) fand in einem von fünf untersuchten Fällen von Geburtsrauschbrand den echten Rauschbrandbacillus, sonst malignes Oedem und dessen Varietäten.

XVI.

Der Gasbrand und seine Erreger.

Von

Dr. **Felix von Werdt,**

I. Assistent am patholog.-anat. Institut der k. k. Universität Innsbruck.

Einleitung.

In den beiden Kapiteln über Rauschbrand und malignes Oedem haben wir zwei Infektionskrankheiten kennen gelernt, die zwar mit dem Gasbrand manche Aehnlichkeit aufweisen, aber jede für sich eine scharf charakterisierte klinische und ätiologische Einheit darstellen.

Nicht so der Gasbrand oder die Gasphlegmone.

Wir finden in den Publikationen von PASTEUR, KOCH, FESER, KITT, noch unter diesem Namen häufig auch Fälle von Rauschbrand und malignem Oedem. Die Arbeiten der genannten Autoren haben es ermöglicht, diese beiden Krankheiten abzutrennen und so den Begriff der Gasgangrän enger zu ziehen.

WEICHSELBAUM, resp. seine Schüler HITSCHMANN und LINDENTHAL fassen im Jahre 1899 folgende Bacillen als Erreger der Gangrène foudroyante zusammen:

1. den Bacillus des malignen Oedems,
2. den WELCH-FRAENKELschen Bacillus,
3. den Proteus (HAUSER),
4. das Bacterium coli commune bei Diabetikern.

Von dem heutigen Standpunkte aus muß diese Einteilung wohl eine Abänderung erfahren. Da außer den unter Punkt 3. und 4. genannten aëroben Bakterien noch einige andere Aërobier als Erreger von Gasphlegmone, so von UFFENHEIMER, KLEIN und SANFELICE beschrieben wurden, so empfiehlt sich, da alle anderen als Gasbranderreger gefundenen Bacillen streng anaërob sind, vor allem eine Einteilung in 1) anaërobe Gasbranderreger — sie sind weitaus die wichtigeren — und 2) aërobe Gasbranderreger vorzunehmen. Da die Beziehung der letzteren zum Gasbrand respektive zu Gasentwickelung im Gewebe überhaupt nicht in allen Fällen gesichert ist und diese Bacillen resp. Bakterien jedenfalls nur eine untergeordnete Rolle als Erzeuger von Gas im Gewebe spielen, so werden sie nur kurz in einem Anhang zur Besprechung gelangen.

Zur eingehenden Bearbeitung bleiben daher nur folgende durchaus anaërobe Gasbranderreger übrig:

1. Der WELCH-FRAENKELsche Bacillus phlegmonis emphysematosae, meist kurzweg als FRAENKELscher Bacillus bezeichnet. Er wurde von E. FRAENKEL in 4 Fällen von Gasgangrän gefunden und 1893 in einer ausführlichen Monographie beschrieben. Denselben Bacillus hatten schon vorher WELCH & NUTTALL 1891 und unabhängig von ihnen ERNST 1893 als Erreger der Veränderung, die allgemein als „Schaumorgane“ bezeichnet wird, beschrieben. WELCH & NUTTALL hatten ihn Bacillus aërogenes capsulatus genannt.

2. Der GHON-SACHSsche Bacillus. Er wurde im Jahre 1903 von den beiden Autoren aus einem Falle von Gasgangrän isoliert und mit dem Bacillus des malignen Oedems KOCH identifiziert. v. HIBLER konnte denselben Bacillus in 6 Fällen nachweisen und erkannte durch sorgfältige Vergleiche des

isolierten Bacillus mit dem von KRÀL bezogenen Originalstamm einerseits und den Bacillen des malignen Oedems KOCH andererseits, die Spezifität des GHON-SACHSschen Bacillus.

Er wird im folgenden als Bacillus GHON-SACHS I zur Besprechung kommen.

3. Der NOVYsche Bacillus oedematis maligni II. Derselbe wurde von NOVY 1894 aus Milchnuklein isoliert und mit dem obigen Namen belegt, da er im Tierversuch ähnliche Zustände hervorruft wie der Bacillus des malignen Oedems KOCH. Da er aber sowohl im klinischen Bild als auch speziell in seinem morphologischen und kulturellen Verhalten, wie dies besonders aus den Untersuchungen v. HIBLERS hervorgeht, sich wesentlich vom KOCHschen Bacillus oedematis maligni unterscheidet, jedoch den Gasbranderregern in vieler Beziehung ähnelt, so kommt er hier zur Besprechung.

4. v. HIBLERS Arten XI, VI und VII. Die Art XI fand v. HIBLER 1894 in einem typischen Gasbrandfall nach komplizierter Fraktur, die beiden anderen Arten sind Erdbacillen, die aber im Tierkörper das Bild des Gasbrandes hervorrufen.

5. Der Pseudoödembacillus, von LIBORIUS 1886 beschrieben. Er ruft ebenfalls im Tiere Gasbrand hervor. Mit ihm soll nach SANFELICE dessen Anaërobe VII identisch sein.

6. GHON & SACHS isolierten 1908 einen neuen gaserregenden Bacillus aus Schaumorganen bei diphtherischer Endometritis. Ich bezeichne ihn im folgenden als Bacillus GHON-SACHS II.

7. Der KLEINsche Bacillus enteritidis sporogenes, ursprünglich in den Dejekten von Personen, die an akuter Enteritis erkrankt waren, gefunden und 1895 beschrieben. Auch durch ihn läßt sich bei Tieren das Bild des Gasbrandes hervorrufen.

8. Der Bacillus cadaveris sporogenes, von KLEIN als Fäulniserreger in Leichenteilen 1899 nachgewiesen, wurde von v. HIBLER aus einem Fall von Gasphlegmone nach komplizierter Fraktur 1901 isoliert.

9. Die beiden von MARKOFF bei „Geburtsrauschbrand der Rinder" isolierten Stämme D und E.

10. Der Bacillus des malignen Emphysems von STOLZ. Derselbe wurde 1899 in einem Falle von Gasphlegmone nach komplizierter Fraktur gefunden.

11. Wäre hier auch noch der Bradsotbacillus zu erwähnen, der jedoch in einem eigenen Kapitel besprochen ist. Außerdem hat v. HIBLER im Kapitel Rauschbrand, im Abschnitte, der der Differentialdiagnose gewidmet ist, die zum Teil neuen Ergebnisse seiner eigenen Untersuchungen über den Bradsotbacillus mitgeteilt. Daher braucht diese Art im vorliegenden Kapitel nicht weiter berücksichtigt zu werden.

12. Erwähnen möchte ich auch noch den Bacillus der Walfischseptikämie von IVAR NIELSEN. Da dieser nur mangelhaft beschrieben und nach Angaben seines Entdeckers wahrscheinlich mit dem Rauschbrandbacillus identisch ist, so gehe ich auch auf diesen Bacillus nicht weiter ein.

Von aëroben Bakterien, resp. Bacillen, die als Erreger von Gasphlegmonen beschrieben wurden, sind zu nennen:

1. Das Bacterium coli.
2. Das Bacterium proteus vulgaris HAUSER.
3. Der aërobe Bacillus des malignen Oedems von KLEIN, nach SANFELICE identisch mit seinem Pseudoödembacillus.
4. Der Bacillus aërogenes, aërophilus agilis, nov. spec. von UFFENHEIMER.

Der von WESTENHOEFFER aus Schaumorganen isolierte Bacillus kann als Saprophyt hier keine Berücksichtigung finden.

Verlauf und pathologische Anatomie des Gasbrandes.

Empfängliche Tiere.

Die ersten Mitteilungen über gashaltige Abszesse stammen aus dem Jahre 1829, von ROUX. Seither sind einschlägige Fälle unter den verschiedensten Namen, von denen „diffuse septische Phlegmone", Gangrène foudroyante, Gangrène gazeuse, Gasphlegmone die gebräuchlichsten sind, in großer Zahl mitgeteilt worden. Ihre Aetiologie war lange Zeit dunkel. Erst seit man die anaëroben Züchtungsmethoden kennen gelernt hat, gelang es eine Anzahl von

Bakterien, die exquisite Anaërobier sind, als Erreger der Gasphlegmone festzustellen. In manchen Fällen wurden jedoch, wie eingangs erwähnt, aërobe Bakterien gefunden und als Erreger derselben angesehen.

Ebenso wie die Aetiologie des Gasbrandes ist auch das klinische Bild nicht einheitlich.

In den meisten Fällen ist die Gasphlegmone gleich wie das maligne Oedem eine Wundinfektionskrankheit. Das Bild derselben wurde schon von Pirogoff, lange ehe die Erreger bekannt waren, treffend gezeichnet. Die größten Verdienste um die Aufklärung der Aetiologie haben sich E. Fraenkel, Hitschmann & Lindenthal, v. Hibler, Albrecht u. a. erworben.

Beim Menschen zeigt sich meist schon innerhalb 48 Stunden nach der Verletzung eine diffuse ödematöse Schwellung im Gebiete der Verletzung. Die Haut ist eigentümlich blaugrau verfärbt, die Epidermis in Blasen abgehoben. Dabei erscheint das ganze Gebiet kalt, ist gefühllos und läßt bei Palpation ein deutliches Knistern erkennen, das sich rasch auf weite Strecken hin ausdehnt.

Die Allgemeinerscheinungen sind dabei nicht konstant. Meist sind deutliche Zeichen schwerer Intoxikation vorhanden. Das Gesicht ist blaß, mit kaltem Schweiß bedeckt, der Puls klein, jagend, das Sensorium benommen. In manchen Fällen erscheint dasselbe aber auch frei. Trotzdem sind häufig keine starken Schmerzen vorhanden. Meist besteht Ikterus, daher wohl der Name „Erysipèle broncé“. In den meisten Fällen tritt bei völliger Euphorie der Exitus ein. Einzelne Fälle von Heilung durch energische Inzisionen oder Amputation sind jedoch veröffentlicht. So von Hitschmann & Lindenthal, Hüter, Guillemot, Soupault & Guillemot, v. Hibler usw.

Bei der Sektion erscheint die Haut im Infektionsgebiet bleigrau, durch durchschimmernde Venen marmoriert, die Epidermis durch Blasenbildung von ihrer Grundlage abgehoben. Beim Einschneiden findet sich Gas und trüb seröse, oft hämorrhagische Flüssigkeit. Die Gasblasen sitzen teils im Unterhautzellgewebe, hauptsächlich aber in der Muskulatur. Letztere erscheint dunkelbraun, in Zerfall begriffen, trocken, oder matsch. Die Venen sind thrombosiert, das Knochenmark bei Kontinuitätstrennung der Knochen in diesem Bereiche dunkelbraun, zerfließend.

Wir entnehmen diese Schilderung hauptsächlich den Angaben von Hitschmann & Lindenthals bei Infektionen mit dem Fraenkelschen Bacillus. E. Fraenkel selbst schildert den Verlauf ähnlich, nur fehlen in seinen Fällen die Verfärbung der Haut und die Epidermisblasen, auch ist die Oedemflüssigkeit nicht hämorrhagisch.

v. Hibler hat unter seinen 28 Stämmen des E. Fraenkelschen Bacillus 16 aus dem Menschen isoliert (S. 398—401, Anaërobenwerk), so den Stamm 3, aus einem Blutherd im vorderen Mediastinum bei akuter atrophischer Leberentartung; Stamm 5, aus schaumigem Aortenblut bei Pleuropneumonie; Stamm 6, aus dem Eiter in der Arteria umbilicalis eines zwölf Tage alten an Peritonitis zugrunde gegangenen Knaben; Stamm 7, aus mit Gas vermengtem, eitrigem Belag einer Peritonealnaht nach Operation eines Nierencarcinoms; Stamm 9, aus schleimigem Leberblut bei Peritonitis infolge nekrotischer Erweichung sarkomatöser Lymphdrüsen; Stamm 10, aus einem in Erweichung begriffenen Wadenmuskel eines wegen Zertrümmerung und Quetschung amputierten Beines (der Fall wurde geheilt); Stamm 11, aus einem Knochensplitter der Tibia neben Tetanusbacillen (Tod an Tetanus); Stamm 12, neben Tetanusbacillen vom Rande einer Fußwunde (Tod an Tetanus); Stamm 13, aus fibrinösem Peritonealexsudat bei Durchbruch einer Magenfistel (Laugenätzung des Oesophagus); Stamm 15, aus peritonitischem Exsudat bei einem Typhusfall; Stamm 16, aus dem schaumigen Leberblut bei Arrosion der Milzarterie durch ein Ulcus pepticum; Stamm 17, aus Eiter neben Tetanusbacillen bei Unterschenkelfraktur (Tod an Tetanus); Stamm 25, 26 und 27, neben Tetanusbacillen aus Eitermaterial von Tetanusfällen (alle drei Fälle wurden geheilt); Stamm 28, aus dem M. psoas und dem Leberbelag bei Gasphlegmone nach Oberschenkelfraktur.

Ghon & Sachs sahen bei der Infektion mit ihrem Bacillus I, den sie für identisch mit dem Bacillus des malignen Oedems Koch hielten, ebenfalls Schwellung in der Umgebung der Infektionsstelle und sehr ausgedehnte Gasbildung in Subcutis, Muskulatur und Blut. Das Oedem war sanguinulent. Eiter war nicht vorhanden, ebenso bestand kein Fieber. Bei der Autopsie fand sich eine diffuse Peritonitis nach Perforation eines Carcinoms der Iliocöcalklappe

und Gasgangrän von hier ausgehend in der ganzen rechten unteren Extremität. Schaumorgane und Milztumor waren nicht vorhanden.

v. Hibler beobachtete 4 Fälle von Infektionen am Menschen (Stamm 1, 2, 3 und 6, Anaërobenwerk, S. 401—405) mit dem Ghon-Sachsschen Bacillus. Er fand dasselbe Krankheitsbild, nur fehlten in Fall 2 die Oedeme, was er aus der hochgradigen Anämie (ausgedehnte Verletzung) erklärt. Ausdrücklich hervorgehoben werden von ihm die ausgedehnten Nekrosen. v. Hiblers Art XI ruft ein ganz ähnliches Krankheitsbild mit livider Verfärbung der Haut hervor und starker Gasbildung. Das Gas stinkt. Die Infektion entstand nach komplizierter Vorderarmfraktur und verlief unter Temperaturerhöhung und starken Schmerzen in 5 Tagen letal. Die Untersuchung mußte sich auf die Milz und die Verletzungsstelle beschränken, da eine Sektion nicht vorgenommen werden konnte. Es ist dies der einzige Fall von Infektion mit dem Bacillus der Art XI v. Hiblers, der bisher bekannt geworden ist.

Kleins Bacillus enteritidis sporogenes, der, wie erwähnt, aus den Entleerungen von 59 Patienten bei einer Enteritisepidemie isoliert wurde, muß in die Gasbrandgruppe gerechnet werden, da er im Tier Gasbrand hervorruft und auch kulturell den verschiedenen Gasbranderregern nahesteht.

Erkrankungen mit v. Hiblers Arten VI und VII wurden am Menschen beobachtet.

Ueber Infektion am Menschen mit Novyschen Bacillen liegt eine Beobachtung von v. Hibler vor. Es handelte sich dabei um eine phlegmonöse Schwellung an der Lippe einer Frau, die an Septikämie zugrunde gegangen war. Näheres über den Fall ist nicht bekannt (v. Hiblers Stamm 4, Anaërobenwerk, S. 406).

Unter dem Namen Bacillus cadaveris sporogenes wurde von Klein ein Bacillus aus Dickdarmkot isoliert, der Fäulnis erregte, aber nicht pathogen war. v. Hibler fand jedoch denselben Bacillus als Erreger von Gasphlegmoneveränderungen. Einige Abweichungen im Krankheitsbild gegenüber dem typischen Gasbrand, wie Eiterung, hohe Temperatur, Milztumor erklärt v. Hibler in diesem Falle aus der dabei bestehenden Mischinfektion mit Staphylo- und Streptokokken. Die Oedemflüssigkeit wird als sanguinulent angegeben. (Stamm 2, Anaërobenwerk S. 413.) Nach v. Hibler ist dieser Bacillus mit dem Clostridium foetidum von Liborius, dem Bacillus radiatus von Lüderitz und dem Bacillus putrificus Bienstock identisch. Klein selbst identifiziert ihn mit dem Bacillus spinosus von Lüderitz.

Stolz schildert den Krankheitsverlauf und das pathologisch-anatomische Bild bei Infektionen mit seinem Bacillus emphysematis-maligni analog dem bei Infektionen mit den anderen schon genannten Gasbranderregern. Blasenbildung der Epidermis wurde nicht beobachtet.

Dieses Stäbchen wurde von Stolz für identisch mit dem Bacillus emphysematis maligni v. Wicklein erklärt. Da aber letzterer die Fähigkeit besitzt, Gelatine zu verflüssigen, während der von Stolz niemals Gelatine verflüssigt, kann man sich mit der vorgenommenen Identifizierung kaum befreunden. Ein sicheres Urteil hierüber ist aber bei der mangelhaften Beschreibung des Stolzschen Bacillus nicht möglich. Hingegen scheint mir, daß gegen die Identifizierung des Wicklein'schen Bacillus mit dem Bacillus des malignen Oedems Koch, die erst von Wicklein selbst vorgenommen, dann aber wieder aufgegeben wurde, um schließlich von E. Fraenkel neuerdings aufgestellt zu werden, nichts Entscheidendes eingewendet werden kann.

Allerdings wäre zur Sicherstellung der Identität noch eine Untersuchung in dem von v. Hibler angegebenen Hirnbrei sowie hinsichtlich der Resistenz der Sporen gegen Siedetemperaturen nach dem v. Hiblerschen Verfahren notwendig.

Durch Anaërobier, speziell den Fraenkelschen Bacillus, können aber außer dem oben geschilderten Symptomenkomplex des Gasbrandes, wie er nach traumatischen Verletzungen entsteht, noch andere Krankheitsbilder hervorgerufen werden.

So fanden ihn Nichols, Guillemot, Rendu & Rist, Lecéne & Legros u. a. bei Lungen- und Pleuraerkrankungen (auch der erwähnte Stamm 5 v. Hibler wäre hier anzuführen), Graham, Stewart & Baldwin, Menge & Kroenig, Dobbin, Lindenthal, Halban u. a., bei Puerperalinfektionen, bei denen häufig das Bild der Tympania uteri zustande kam, sowie bei anderen Erkrankungen der weiblichen Genitalien. Ihren ähnlichen, aber nicht identischen Bacillus II isolierten Ghon & Sachs, wie in der Einleitung bereits erwähnt wurde, aus Schaumorganen bei puerperaler Endometritis.

Bei Prozessen, die vom Darm oder der Harnblase ausgingen, isolierten den Fraenkelschen Bacillus Welch & Flexner, Williams, Nicholis, Howard, Page, Pratt & Fulton, v. Hibler (Stamm 15).

Im Blute bei Endocarditis sah ihn Gwyn. Howard sowie Reuling & Herring fanden ihn als Erreger von Gascysten im Gehirn.

An Tieren kommt Gasbrand ebenfalls gelegentlich als Spontanerkrankung vor, und zwar meist in Anschluß an Verletzungen. Hierher zu rechnen ist auch der sogenannte Geburtsrauschbrand des Rindes, soweit es sich bei demselben nicht um echten Rauschbrand oder malignes Oedem handelt.

Arbeiten über letzteren liegen von verschiedenen Autoren vor, die schon im Kapitel über das maligne Oedem Erwähnung fanden.

Beim Rind isolierte Kerry einen Bacillus, den er als neue Art anspricht, der aber von Flügge und v. Hibler als mit dem Novyschen Bacillus identisch gefunden wurde.

Den Novyschen Bacillus fand auch v. Hibler im Muskelfleische eines unter rauschbrandähnlichen Erscheinungen verendeten Wildschweines. (Der Muskel war von Prof. Kitt zur Untersuchung geschickt worden, v. Hiblers Stamm 3, S. 406 l. c.)

v. Hibler isolierte ferner aus einer wegen Rauschbrandverdacht notgeschlachteten Kuh den Ghon-Sachsschen Bacillus (sein Stamm 4). Seinen Stamm 7 züchtete er aus dem getrockneten Muskel eines an traumatischer Glossitis unter Ausbildung hochgradiger Oedemzustände verendeten Rindes. (Zur Untersuchung geschickt von Prof. Kitt.) Ferner fand v. Hibler in einer wegen Milzbrand notgeschlachteten Kuh neben Milzbrandbacillen den Bacillus phlegmonis emphysematosae Fraenkel. (Sein Stamm 1, S. 398.) Denselben Bacillus konnte er neben dem Rauschbrandbacillus bei einem an Rauschbrand gefallenen Rind isolieren (v. Hiblers Stamm 14, S. 400). Schließlich fand sich der Fraenkelsche Bacillus auch einmal bei einem angeblich „pestkranken Schwein“ (v. Hiblers Stamm 4, S. 398).

Für die gebräuchlichen Versuchstiere sind die verschiedenen Gasbranderreger, wie die eingehenden Tierversuche v. Hiblers beweisen (siehe seine Tabellen Anaërobenwerk, S. 266—282 bzw. 292—294 und 308), verschieden pathogen. Ausnahmslos pathogen sind sie für Meerschweinchen und Mäuse, fast ausnahmslos für Kaninchen. Nur gegen den Fraenkelschen Bacillus sind Kaninchen meist resistent.

Für graue Ratten ist nur der Kleinsche Bacillus cadaveris sporogenes nicht pathogen, die anderen alle bis auf v. Hiblers Art. VII, die an grauen Ratten nicht geprüft wurde. Für weiße Ratten sind die beiden Kleinschen Bacillen nicht, der Fraenkelsche selten pathogen.

Das experimentell erzeugte Krankheitsbild ist dem spontanen völlig analog. Nach den Untersuchungen v. Hiblers (siehe seinen Abschnitt von den anatomischen Befunden im Anaërobenwerk, S. 315—367) bieten die anatomischen Befunde je nach dem Erreger einige Unterschiede. Durchwegs findet sich Gasbildung meist mit Oedemzuständen verquickt. Ich möchte hier hervorheben, daß v. Hibler den Krankheitsprozeß in Uebereinstimmung mit der Darlegung E. Fraenkels und Kamens als serös-exsudative Entzündung auffaßt, während Hitschmann & Lindenthal auffälligerweise das Fehlen entzündlicher Erscheinungen betonen.

Das Oedem zeigt bei Infektionen mit dem Kleinschen Bacillus enteritidis sporogenes und die Art XI v. Hiblers hämorrhagischen, bei den anderen Bacillen, die hier in Frage kommen, rein serösen Charakter. Andere Autoren sind nicht zu völlig übereinstimmenden Resultaten gelangt.

Dies erklärt sich vielleicht aus der übergroßen Quantität, die verimpft wurde, indem nach v. Hibler der Toxingehalt des Impfmateriales beim Zustandekommen der Hämorrhagien eine Rolle spielt.

Gasbildung tritt nur bei dem Novyschen Bacillus wenig hervor, bei Infektionen mit allen anderen Gasbranderregern ist sie stark ausgebildet. Sie findet sich fast ausschließlich im Bereiche nekrotischer Veränderungen. Dementsprechend beobachtet man bei den Novyschen Bacillen ebenso wie wir dies beim malignen Oedem im Sinne Kochs gesehen haben, nur geringe Nekrosebildung, während bei Infektionen mit den anderen Gasbranderregern die Nekrosen meist sehr ausgedehnt sind. Ihre vornehmlichste Lokalisation ist in der Umgebung der Impfstelle. Als Ursache der Nekrosebildung ist wohl hauptsächlich an die bakteriellen Toxine zu denken. Die Gasbildung hängt vom Kohlehydratgehalt der Gewebe ab, nur bei der Art XI v. Hiblers kommt ebenso wie beim malignen

Oedem der Gehalt der Gewebe an leicht zersetzlichen Eiweißstoffen in Betracht (v. Hibler, S. 350, 358, 359).

Die Infektionen mit Bacillen der Art XI v. Hiblers und mit dem Kleinschen Bacillus cadaveris sporogenes sind, besonders in vorgerückteren Stadien, wenn alkalische Reaktion des Gewebes eingetreten ist, durch einen stinkenden Fäulnisgeruch ausgezeichnet, ebenso wie das maligne Oedem Koch (v. Hibler, S. 359).

Durch alle angeführten Bacillen kann es unter Umständen auch zu eitrigen Herden und Abszessen kommen (v. Hibler, l. c., S. 365).

Wir gehen nun zu den histologischen Befunden bei Infektionen mit den verschiedenen Gasbranderregern über. Da charakteristische Befunde nur im Infektionsgebiet und dessen Umgebung zu sehen sind, so werden nur diese, nicht aber die Veränderungen in den inneren Organen (ausgenommen die Schaumorgane) besprochen werden.

Die noch folgenden Angaben geben auszugsweise das ins Thema Einschlägige aus v. Hiblers Kap. VIII, Abschnitt 2 „von den mikroskopischen Gewebsveränderungen" (Anaërobenwerk, S. 367—396) wieder.

Am Zirkulationsapparat finden sich Bilder von aktiver und passiver Hyperämie sowie von Stase. Dabei zeigte sich eine größere oder geringere ödematöse Durchtränkung, die zur Auseinanderdrängung der Gewebselemente führt. Die Veränderungen sind beim Gasbrand nicht so ausgesprochen, wie beim Rauschbrand und malignen Oedem. Am stärksten finden sich dieselben bei Infektionen mit der Art XI v. Hiblers. Hämorrhagien sind bei der Mehrzahl der Infektionen mit Gasbranderregern wenig ausgeprägt, am stärksten wieder bei der Art XI v. Hiblers und dem Bacillus enteritidis sporogenes Klein. Im Impfgebiete selbst sieht man meist reichliche Infiltration mit Fibrin und Leukocyten. In der weiteren Umgebung sind diese Befunde auch noch zu erheben, aber in meist geringerem Maße. Auch die schon mehrfach erwähnten Nekroseherde kommen hauptsächlich in der Impfstelle und deren nächster Umgebung zur Ausbildung. Sie kennzeichnen sich im mikroskopischen Bild durch Unfärbbarkeit der Gewebskerne, Koagulationserscheinungen am Protoplasma und meist einen deutlichen Demarkationssaum. Fast stets liegen Gasblasen in den Nekrosenstellen. Mitunter sieht man an der Impfstelle selbst kleine Nekroseherde ohne entzündliche Reaktion im Gewebe der Umgebung und ohne Gasbildung. Hier handelt es sich wahrscheinlich um Toxinwirkung des eingebrachten Materials. Dafür spricht, daß sich unter solchen Umständen Bacillen spärlich oder gar nicht, hingegen sonst gerade in den Nekroseherden in ganzen Rasen und Schwärmen finden. Ganz regelmäßig sieht man dabei im Demarkationswall reichlich Phagocytose. Besonders bei Infektionen mit dem Fraenkelschen, dem Kleinschen Enteritisbacillus und v. Hiblers Art XI sind Phagocytosebilder ausgeprägt.

Recht häufig findet sich Pigmentablagerung besonders im Muskelgewebe.

Die Muskelsubstanz zeigt verschiedene Veränderungen: hyaline Entartung, vakuoläre Veränderungen, körnige Trübungen, fibrilläre Spaltung und diskoide Zerklüftung. Ferner sieht man oft Zerreißungen von Muskelfasern, sowie Rißlücken an den Sarkolemmschläuchen.

Die beim malignen Oedem beschriebenen Bilder von „peptischer Auflösung" der Muskelsubstanz kommen beim Gasbrand nur bei Infektionen mit v. Hiblers Art XI zur Beobachtung.

Ueber diese auf die verschiedenen Infektionen mit Gasbranderregern sich beziehende Mannigfaltigkeit der histologischen Befunde wurden hauptsächlich, wie bemerkt, von v. Hibler vergleichende Untersuchungen ausgeführt, auf deren Ergebnisse oben hingewiesen ist. Betreffs der Fraenkelschen Bacillen decken sich diese Angaben mit den schon von v. Hibler, E. Fraenkel und Kamen gegebenen Beschreibungen.

Hitschmann & Lindenthals Auffassung, daß die vorliegenden Veränderungen, wie schon oben bemerkt wurde, nicht entzündlicher Natur seien, erscheint durch die zwei genannten Autoren widerlegt.

Betreffs der Veränderungen bei Infektionen mit den rein tierpathogenen Arten VI und VII v. Hiblers mit dem Pseudoödembacillus von Liborius und mit den „Geburtsrauschbrandstämmen" D u. E von Markoff ist dem eben Gesagten nur wenig hinzuzufügen.

Das anatomische und histologische Bild bei experimentellen Infektionen mit der Art VI v. Hiblers gleicht dem beim Fraenkelschen Bacillus beobachteten (vgl. Protokolle v. Hiblers, S. 323—328, resp. 338—340, sowie S. 395—396).

Die Art VII v. Hiblers ruft nur sehr geringfügige, entzündliche Veränderungen hervor (v. Hibler, l. c., S. 315).

Ueber die Gewebsveränderungen durch den Pseudoödembacillus von Liborius liegen genauere Angaben nicht vor.

Der „Geburtsrauschbrand" des Rindes zeigt sich, abgesehen von Allgemeinerscheinungen, wie Fieber, Appetitlosigkeit, „Traurigkeit" (Markoff), lokal durch eine diphtheritische Entzündung der Vaginalschleimhaut mit stinkendem Ausfluß und Schwellung an den äußeren Genitalien.

Das Unterhautzellgewebe ist sulzig-hämorrhagisch infiltriert und von Gasblasen durchsetzt, was beim Betasten dasselbe rauschende und knisternde Geräusch gibt, wie beim echten Rauschbrand. Bei der Sektion finden sich nach Markoff ödematöse, hämorrhagische, mit Gasbildung verbundene Zustände des Unterhautzellgewebes.

Histologische Angaben liegen von Markoff über die inneren Organe vor. Derselbe fand trübe Schwellung und Verfettung in den parenchymatösen Drüsen und dem Herzmuskel.

Einen sehr auffallenden Sektionsbefund bei Infektionen mit den meisten Arten der Gasbranderreger stellen die sogenannten

Schaumorgane

dar. Die ersten ausführlicheren Berichte hierüber stammen von Klebs, der die Schaumleber beschreibt und als postmortale Veränderung durch Fäulnis auffaßt. Ernst, der zwei Fälle von Schaumorganen mitteilt, fand als Ursache ein anaërobes Stäbchen, das später von E. Fraenkel mit seinem Bacillus phlegmonis emphysematosae identifiziert wurde. Ernst sah kernlose Zellherde in den Schaumorganen. Er hält diese für vital unter dem Einflusse der Bakterien entstanden, die Gasbildung kann nach seiner Meinung postmortal aufgetreten sein. Analoge Befunde erhoben Welch & Nuttall, sowie Goebel. Sie stehen am selben Standpunkte wie Ernst. Alle diese Untersucher beschäftigen sich mit der von dem Bacillus phlegmon. emphysemat. Fraenkel hervorgerufenen Gasbildung in Organen. Ebenso haben Westenhoeffer-Hitschmann & Lindenthal, v. Hibler (Stämme 5, 7, 9, 16) diesen Bacillus aus sogenannten Schaumorganen gezüchtet. Außerdem fand v. Hibler aber auch in einem Falle den Bacillus Ghon-Sachs I als Gasbildner in Schaumorganen (sein Stamm 3). Der Bacillus Ghon-Sachs II wurde ebenfalls von den beiden Autoren in Schaumorganen gefunden.

Was nun den Zeitpunkt des Entstehens der Veränderung der Schaumorgane anlangt, den, wie wir eben gezeigt haben, die ersten Autoren überwiegend in die Zeit ante mortem verlegen, so finden wie die ersten eingehenden Studien hierüber bei Hitschmann & Lindenthal. Diese beiden Autoren konnten zwar die gleichen histologischen und bakteriologischen Befunde erheben, wie die früher genannten Forscher, doch gelang es ihnen auf experimentellem Wege nachzuweisen, daß die Gasbildung erst post mortem auftritt. Da sie ferner auch Kernschwund in den sicher postmortal entstandenen Schaumorganen fanden, so fassen sie den Vorgang nicht als vital, sondern als einen Vergärungsprozeß auf. Den post-mortalen Kernschwund erklären sie aus der Auslaugung der Zellkerne durch die infolge der Gasbildung in Bewegung gesetzte Gewebsflüssigkeit. Westenhoeffer ist auf Grund von Tierversuchen zu derselben Ansicht gelangt.

v. Hibler spricht sich in seinem Anaërobenwerk, S. 390—391 über das Zustandekommen der Schaumorgane dahin aus, daß er in Uebereinstimmung mit E. Fraenkel dieselben bloß insoweit als Leichenveränderungen betrachtet, als sie sich nicht von unverkennbaren Entzündungsprodukten begleitet zeigen. Er hebt ebenfalls den Mangel der Kernfärbbarkeit in solchen Organen gerade an Stellen beträchtlicher Bacillenwucherungen, falls die Leichen erst 24 Stunden postmortem seziert werden, hervor. Daß er jedoch auch nicht der Ansicht ist, daß dieser Kernmangel unbedingt als vitale Veränderung aufzufassen sei, beweist seine Erörterung auf S. 387. Nach Beschreibung seiner Versuche von Einimpfungen gaserregender Bacillen in Leichenmuskeln, durch die er in letzteren postmortalen Kernschwund erzeugen konnte, schließt v. Hibler: „. . . . Hingegen läßt sich aber mit Rücksicht auf die mitgeteilten positiven Ergebnisse der erwähnten Leichenmuskelversuche allerdings nicht von vornherein für jeden Mangel an Färbbarkeit der Kerne . . . . . annehmen, daß es zu ihrer Ausbildung unbedingt bereits im lebenden Organismus gekommen sein müßte".

Nach v. Hibler hängt das Auftreten der sogenannten Schaumorgane hauptsächlich vom Kohlehydratgehalt der Inhaltsmassen der Verdauungswege, der Lymphe, des Blutes, sowie auch der einzelnen Organe und Gewebe ab.

Nach v. Hibler werden eben mit den verschiedenen an Kohlehydraten reichen Nahrungsmitteln der Bac. phlegmon. emphysemat. oder andere Gasbildner in die Verdauungswege eingebracht und ihnen günstige Entwickelungsbedingungen geboten. Tatsächlich bilden sich, wie v. Hibler hervorhebt, auch längs der Verdauungswege und in den Nachbarorganen die postmortalen Gewebsemphyseme zuerst und am stärksten aus (v. Hibler, l. c., S. 391).

Erwähnung verdienen an dieser Stelle auch die schönen Experimente von Külbs*).

Wir sehen aus den angeführten Versuchen von Westenhoeffer, v. Hibler und Külbs, daß die Annahme, die Veränderungen der sogenannten Schaumorgane kämen erst postmortal zustande, zu Recht besteht.

Was den Ort der Schaumbildung anlangt, so wird dieselbe am häufigsten in der Leber, dann in Nieren und Herz, seltener in der Milz beobachtet. Häufig sieht man auch postmortales Emphysem der Darm- und Harnblasenschleimhaut**).

Verbreitung, Morphologie und Biologie der Gasbranderreger im Tierkörper.

Als Eintrittspforte dienen den verschiedenen Erregern des Gasbrandes ebenso wie den Rauschbrandbacillen und den Bacillen des malignen Oedems meist Verletzungen.

Was zunächst die menschlichen Infektionen mit Gasbranderregern anlangt, so berichten Hitschmann & Lindenthal über das Auftreten von Gasbrand nach Frakturen. (Infektion mit Fraenkelschen Bacillen.) Auch v. Hibler teilt analoge Fälle mit. Dabei lagen teils Infektionen mit dem Ghon-Sachsschen Bacillus (v. Hiblers Fall 1 und 2), teils solche mit dem Fraenkelschen Bacillus vor (v. Hiblers Fall 10, 11, 12, 17, 19, 20, 21, 29, S. 398—401).

Auch die Infektion mit v. Hiblers Art XI hatte durch eine komplizierte Fraktur stattgefunden. Ferner handelte es sich in dem Fall von Infektion mit dem Kleinschen Bacillus cadaveris sporogenes, über den v. Hibler (Fall 2, S. 413) berichtet, ebenfalls um eine komplizierte Fraktur. Der Stolzsche Bacillus stammt aus einer Wunde am Unterschenkel, welche durch ein Wagenrad gesetzt worden war.

Im Anschluß an Injektionen von Kampferöl und Aether sowie eines Schwefelsäure-Morphiumgemisches sah Fraenkel Infektion mit seinem Bacillus.

Ein Eindringen von Schleimhäuten aus ist in vivo nur bei dem Kleinschen Bacillus enteritidis sporogenes bekannt.

Hierher gehört ferner v. Hiblers Fall von Infektion mit Ghon-Sachsschen Bacillen von der Urethra aus (Fall 6, S. 405). Der In-

*) Dieser Autor untersuchte die Veränderungen an steril entnommenen Organen, die bei 37°, bei 18° C und in Eis gehalten wurden in gewissen Zeitintervallen.

Dabei fand er fortschreitenden Kernzerfall und Protoplasmazerfall und schließlich Auflösung des Chromatins. Der Prozeß verlief am raschesten bei 37°.

Hierauf injizierte er verschiedene Bakterien in die Organe und untersuchte wieder unter sonst gleichen Bedingungen. Er fand dieselben Veränderungen, aber rascher und ausgedehnter, am raschesten beim Fraenkelschen Bacillus. Bei Injektion von Fraenkelschen Bacillen tritt außerdem Gasbildung auf.

**) Betreffs des Zustandekommens vitaler Schleimhautemphyseme in Harnblase und Scheide verweise ich auf die Arbeit von Hitschmann & Lindenthal: „Ueber die Schaumorgane und die bakteriellen Schleimhautemphyseme". Als Erreger kommen auch bei ihnen Anaërobier in Betracht.

fektionsmodus vom puerperalen Uterus aus bei Tympania uteri wurde bereits erwähnt. Beim Tier handelt es sich ebenfalls entweder um Verletzungen der äußeren Haut oder, wie beim „Geburtsrauschbrand", um Schleimhautverletzungen im Genitaltrakt. Häufig bilden auch bei Menschen und Tieren nekrotisierende Tumoren die Ursache der Infektion. In mehreren Fällen diente die Peritonealnaht nach Operationen als Eingangspforte für die Bakterien, die dann meist aus dem Darm eingedrungen waren. (v. Hiblers Fälle von Infektionen mit Fraenkelschen Bacillen 7, 9, 13, 15, 16, S. 398—401). P. Albrecht beobachtete Infektion von Operationswunden mit anaëroben Gasbildnern durch Zimmerstaub. Das Eindringen der Bacillen in die Organe post mortem wurde schon im vorhergehenden Abschnitte im Anhang über die Schaumorgane erwähnt.

Die durch Hautverletzung eingedrungenen Bakterien finden sich in großen Mengen hauptsächlich in Subcutis und Muskulatur, wo sie sich stark vermehren, während die oberflächlichen Hautschichten meist frei sind. Auch eine Vermehrung innerhalb des Blutes findet, wenigstens was die Fraenkelschen Bacillen anlangt, intra vitam gewöhnlich nicht statt (Fraenkel), doch breitet sich die Infektion auf dem Blut- und Lymphwege häufig gegen die serösen Häute hin aus. Bezüglich ihres Wachstums, besonders auf serösen Häuten, aber auch im anderen Gewebe treten bei den verschiedenen Arten zum Teil für die Differentialdiagnose wichtige Unterschiede hervor, worauf besonders v. Hibler aufmerksam macht (l. c. S. 9ff. u. S. 26).

Die an Serosaklatschpräparaten systematisch durchgeführten, vergleichenden Messungen, die v. Hibler über die Größe der einzelnen Bacillen der in diesem Kapitel in Betracht kommenden Arten vornahm, ergaben (v. Hibler, S. 11), daß die kleinsten Stäbchen die der Art VI v. Hiblers sind, die größten die Novyschen (v. Hiblers Taf. XVIII, Fig. 10, Kap. Rauschbrand) und die Fraenkelschen Bacillen (v. Hiblers Taf. XVII, Fig. 10, Kap. Rauschbrand in diesem Handbuch).

An letzteren beiden Arten, sowie an den Bacillen der Art XI v. Hiblers (l. c. Taf. XIX, Fig. 10) lassen sich meist deutliche Kapseln nachweisen.

Alle hier in Betracht kommenden Bacillen bilden nur paarige Verbände oder kurze Ketten von 5—6 Gliedern, nur der Ghon-Sachssche Bacillus I (v. Hiblers Taf. XIX, Fig. 1, Kap. Rauschbrand), der Geburtsrauschbrandstamm D von Markoff, der Bacillus Ghon-Sachs II und der Pseudoödembacillus von Liborius wachsen zu langen Scheinfäden aus. Dieser Unterschied gilt aber, wie schon beim malignen Oedem betont wurde, nur, wenn die Sektion kurz nach dem Tode vorgenommen wird. (v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 16, 17.)

Alle Gasbranderreger mit Ausnahme der Fraenkelschen Bacillen sind in der Oedemflüssigkeit beweglich. Manchmal sind einige Kunstgriffe wie Erwärmen der Flüssigkeit, Kochsalzzusatz nötig, um die Bewegung deutlich zu machen. Auch ist es ratsam, öfters zu beobachten, um Irrungen auszuschließen. Im Muskelsaft finden sich bei (v. Hibler, l. c. S. 17—19) einer Anzahl der in Betracht kommenden Bacillen eigentümliche, mit Vergrößerung der Zelle einhergehende Degenerationsformen, die von v. Hibler als Blähformen bezeichnet wurden, und mit Granulose infiltrierte Zellen. Am reichlichsten kommen diese Zellformen bei dem

Kleinschen Bacillus enteritidis und bei v. Hiblers Art VI vor, weniger konstant beim Ghon-Sachsschen Bacillus, selten beim Novyschen, fast nie bei v. Hiblers Art XI.

Beim Bacillus phlegmonis emphysematosae Fraenkel fehlen sie nach v. Hibler stets (Anaërobenwerk S. 19—22).

Sämtliche Gasbranderreger besitzen die Fähigkeit, Dauerformen, Sporen zu bilden, doch ist die Neigung zur Versporung bei den verschiedenen Arten verschieden. Niemals finden sich Sporen im Tierkörper bei Infektionen mit dem Fraenkelschen Bacillus und dem Novyschen Bacillus. Bei allen anderen Arten kommen Sporen im Muskelsaft der erkrankten Tiere vor. Auf den Serosabelegen sind sämtliche Arten sporenfrei, nur bei höheren Temperaturen und später Herstellung der Präparate kommen auch hier Sporen vor mit Ausnahme der Fraenkelschen und Novyschen Bacillen. Recht selten zeigen unter diesen Verhältnissen der Ghon-Sachssche Bacillus und von Hiblers Art VI Sporen (v. Hibler, l. c. S. 22ff.).

Durch künstliche Erwärmung von Tierkadavern gelang es jedoch die Fraenkelschen Bacillen zur Versporung im Tierkörper zu bringen. Ferner sah v. Hibler denselben Bacillus in ausgeschnittenen und bei Bruttemperatur gehaltenen Gewebsstückchen versporen (S. 24). Dieser Autor beobachtete auch bei Spontaninfektion eines Amputationsstumpfes mit Fraenkelschen Bacillen sporenhaltige Stäbchen in nekrotischen Muskelherden (und zwar in dem durch Amputation geretteten Fall 10, S. 400).

Ueber Immunisierungsversuche mit Gasbranderregern.

E. Fraenkel erwähnt in seiner Monographie, daß es ihm nicht gelungen sei, Meerschweinchen mit abgetöteten Kulturen seines Bacillus zu immunisieren. Auch das einmalige Ueberstehen einer Gasphlegmone macht nach Fraenkel gegen seinen Bacillus nicht immun.

Seine späteren Versuche an einem Hunde führten insofern zu einem besseren Resultate, als der Hund, der vorher 60 ccm Kultur innerhalb zehn Wochen intraperitoneal bekommen hatte, nun auf eine subkutane Kulturinjektion nur mehr leicht lokal reagierte und rasch genas. Mit dem Serum dieses Hundes wurden Meerschweinchen, welche 1—2 Stunden vorher 1 ccm Kultur erhalten hatten, behandelt, und dadurch eine Lokalisierung des Prozesses erzielt.

Agglutinine werden nach Kamen vom Bacillus phlegmonis emphysematosae im Meerschweinchen nicht gebildet.

Auch energisch wirkende Toxine finden sich wenigstens in den Kulturen nicht (Fraenkel, Hitschmann & Lindenthal, Kamen).

Novy führt den Tod bei Infektionen mit seinem Bacillus auf die Bildung von Toxinen zurück. Immunisierungsversuche liegen nicht vor. Auch für den Ghon-Sachsschen Bacillus, sowie für die beiden anaëroben Bacillen von Klein fehlen solche. Ebensowenig sind die Arten VI, VII und XI v. Hiblers in dieser Hinsicht untersucht, und auch nicht die Pseudoödembacillen von Liborius.

Die Immunisierungs- und Agglutinationsversuche von Markoff mit „Geburtsrauschbrandstämmen“ haben schon im Kapitel über das maligne Oedem eingehende Besprechung erfahren.

Vorkommen der Gasbranderreger in der Natur.

Fast alle hierhergehörigen Bacillen sind häufige Bewohner der oberen Erdschichten. Hieraus erklärt sich die Tatsache, daß bei Verunreinigung von Wunden mit Ackererde so häufig Infektionen mit verschiedenen Gasbranderregern vorkommen. Nicht selten wurden auch Mischinfektionen mit Bacillen des malignen Oedems Koch und

verschiedenen Gasbranderregern, ferner mit Tetanus und Gasbranderregern, sowie mehreren Gasbranderregern gleichzeitig beobachtet. (Vgl. den Fall, in welchem v. Hibler seine Art VII züchtete neben dem 13. Stamm seines Fraenkelschen und neben dem 17. seiner Tetanusstämme, von denen er im ganzen 21 isolierte; v. Hibler S. 406).

Im einzelnen läßt sich anführen, daß der Pseudoödembacillus v. Liborius & v. Hiblers Arten VI und VII durch Impfung mit Erde gewonnen wurden. v. Hiblers Art XI stammt aus einer mit Erde verunreinigten Verletzung (S. 407 v. Hibler l. c.).

Den Fraenkelschen sowie den Novyschen Bacillus vermochte v. Hibler ebenfalls in Erde nachzuweisen. (v. Hibler, Art II, Fall 8, 18, 19; Art V, Fall 2, Anaërobenwerk S. 398—401 u. 406.)

Andere Arten fanden sich in der Milch. So fand Novy seinen Bacillus in Milchnuklein und Klein seinen Bacillus enteritidis sporogenes in Milch, aber auch der Fraenkelsche Bacillus wurde häufig bei systematischen Untersuchungen von v. Hibler in der Milch nachgewiesen. So seine Stämme 2, 20—24 (Anaërobenwerk S. 398—401). Außerdem ist hier zu erwähnen, daß ja der unbewegliche Buttersäurebacillus von Schattenfroh & Grassberger mit dem Fraenkelschen identisch ist (v. Hibler, S. 6, Anaërobenwerk).

Der Bacillus cadaveris sporogenes Klein wurde ursprünglich in faulenden Leichen, später im normalen Dickdarminhalt nachgewiesen. Auch der Fraenkelsche Bacillus ist ein gewöhnlicher Darmbewohner.

Morphologisches und biologisches Verhalten der verschiedenen Gasbranderreger in Kulturen.

In Ergänzung des schon oben Gesagten (Abschnitt 3) gebe ich hier einige genauere Angaben betreffs der Größe der einzelnen anaëroben Gasbildner. v. Hibler gibt folgende Maße, die allerdings nicht auf künstlichen Nährböden gezüchtete, sondern direkt dem Tierkörper durch Abklatsch von der Serosa entnommene Bacillen betreffen, für die verschiedenen Gasbranderreger an.

Die kleinsten Bacillen sind, wie schon erwähnt, die der Art VI v. Hiblers. Ihre Länge beträgt 1,2—3,4 μ, ihre Dicke 0,32—0,64 μ. Etwas größer ist der Bacillus enteritidis sporogenes Klein, 1,15—3,2 μ lang und 0,4—0,68 μ dick.

Der Ghon-Sachssche Bacillus mißt 1,4—4,1 μ zu 0,48—1,12 μ. v. Hiblers Art XI ist 1,2—4,5 μ lang und 0,42—1,4 μ dick. Die größten Exemplare finden sich beim Fraenkelschen Bacillus (0,8—3,2 μ zu 0,48—0,96 μ) und beim Novyschen Bacillus (1,2—4,8 μ zu 0,48—1,2 μ), (v. Hibler, S. 11, Tabelle, l. c.). Novy selbst gibt noch größere Maße (2,5—5 μ Länge und 0,8—0,9 μ Dicke). Ghon & Sachs geben für ihren Bacillus I eine Länge von 1—6 μ, eine Dicke von 0,8 μ an.

Ueber ihren Bacillus Ghon-Sachs II liegen keine Messungen vor.

Er soll ungefähr dem Fraenkelschen Bacillus gleichsehen, nur etwas schlanker sein.

Stolz fand bei seiner Art Stäbchen, die bis zu 12 μ lang und 0,5—1 μ dick waren. Liborius bezeichnet seinen Pseudoödembacillus als etwas dicker als den echten Oedembacillus Koch.

Im allgemeinen muß jedoch betreffs aller Gasbranderreger bemerkt werden, daß die Größe je nach dem Nährmedium, sowie je nach dem Tier, aus dem der Bacillus isoliert wurde, verschieden ist.

(Vgl. die mit 10 bezeichnete Figur auf v. Hiblers Tafeln XVII, XVIII und XIX beim Kapitel Rauschbrand.)

Einige der obengenannten Bacillenarten bilden gleichwie im Tierkörper auch in der Kultur fädige Verbände. So der Bacillus Ghon-Sachs I (Fig. 1 auf Tafel XIX, Kapitel Rauschbrand), der Bacillus Ghon-Sachs II, Markoffs Geburtsrauschbrandstamm E und der Pseudoödembacillus von Liborius.

Alle anaëroben Gasbranderreger sind gram-positiv, doch widerstehen die Fraenkelschen Bacillen der Alkoholeinwirkung am längsten, die Ghon-Sachsschen Bacillen I am kürzesten (v. Hibler, Anaërobenwerk S. 13). Nach Angabe aller Autoren sind sämtliche eingangs aufgezählte Gasbranderreger beweglich mit Ausnahme des Fraenkelschen Bacillus phlegmonis emphysematosae.

Wie jedoch schon im Kapitel über das maligne Oedem hervorgehoben wurde, ist die Bewegung nicht unter allen Umständen gleich stark, da sie selbstverständlich an bestimmte Entwickelungsperioden und Kulturbedingungen gebunden ist. Bei fehlender Bewegung ist daher stets eine wiederholte Beobachtung unter verschiedenen Bedingungen nötig (v. Hibler, l. c. S. 144—157).

Bei allen beweglichen, hierhergehörigen Bacillen lassen sich Geißeln nachweisen. Allerdings verlangen die verschiedenen Arten verschiedene Zusätze zur Beize.

Ohne jede Zusätze lassen sich mittels des Fischerschen oder Löfflerschen Verfahrens nach v. Hibler die Geißeln der Novyschen Bacillen darstellen, wie auch Novy selbst schon hervorgehoben hat (v. Hibler, l. c., S. 148).

Um die Geißeln des Bacillus enteritidis sporogenes Klein und die der Art XI v. Hiblers zu färben, muß man 0,2 ccm 1-proz. Schwefelsäure pro 1 ccm Beize oder 0,1—0,2 ccm 1-proz. Natronlauge zusetzen (v. Hibler, l. c., S. 148). Auf diese Weise lassen sich auch die Geißeln der übrigen Anaëroben gut färben. (Vgl. die Fig. 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20 auf Taf. VII und Fig. 1, 8 und 11 auf Taf. VIII in v. Hiblers Anaërobenwerk.)

Beim Novyschen Bacillus beobachteten Novy & v. Hibler häufig Riesengeißeln und Geißelzöpfe. Letztere sah v. Hibler auch beim Bacillus Ghon-Sachs I. (Siehe Tafel VII in v. Hiblers Buch Fig. 13 u. 14 und die Tafeln von R. Pfeiffer zu Novys Arbeit.)

Bei allen hier in Frage kommenden Anaëroben sind die Geißeln peritrich, doch ist ihre Zahl sehr verschieden.

Schattenfroh & Grassberger erwähnen das Vorkommen von Kapseln in den Kulturen der von ihnen aufgestellten denaturierten Form des Rauschbrandbacillus, welch letzterer nach ihrer Auffassung eine bimorphe Art sein soll (Münchner med. Wochenschrift, 1900, Nr. 50 u. 1901, Nr. 2; Archiv f. Hygiene, Bd. 48, 1903, Bd. 60, 1906) und den sie mit dem Fraenkelschen Bacillus identifizieren. Wir kommen in einem späteren Abschnitte noch auf diesen Punkt zu sprechen.

Ebenso wie im Tierkörper kommen in noch erhöhtem Maße in den Kulturen der meisten Gasbranderreger Granuloseeinlagerungen vor bzw. hauptsächlich bei Verwendung kohlehydratreicher stark alkalischer Nährmedien. Die Granulose tritt dabei entweder in Form feiner Körnchen (Fischer, v. Hibler, Ghon-Sachs u. a.) wolkiger Flecken oder schmaler Querbänder (v. Hibler, Anaërobenwerk S. 160) im Leib der Bakterienzelle auf. Dabei kann die ganze Zelle oder nur Teile derselben infiltriert sein. Die Darstellung der Granulose gelingt durch Färbung mit Lugolscher Lösung, wobei dieselbe braun wird, in seltenen Fällen rot oder blau. (v.

Hiblers Art VII, Anaërobenwerk S. 162, Stolzscher Bacillus, Stolz, l. c. S. 104.)

Diese Farbenverschiedenheit scheint zum Teil vom Nährboden abzuhängen, indem bei Gegenwart von Stärke- oder Milchzucker in manchen Bacillenarten mehr sich blau färbende Granulose, bei Traubenzucker und Glykogengehalt rotbraun sich färbende Granulose auftrat. Für andere Arten bestand dieser Einfluß nicht (v. Hibler, l. c., S. 163).

In den versporenden Stäbchen tritt die Granulose meist zunächst der Spore oder Sporenanlage auf. Im Innern der letzteren findet sich nach v. Hibler Granulose niemals (vgl. sein Buch, S. 161).

Die Zeitdauer, in welcher Granulose in den Zellen zu finden ist, schwankt nach v. Hibler zwischen 12 Stunden und mehreren Tagen, je nach früherer oder späterer Erschöpfung des Kohlehydratvorrates (v. Hibler l. c., S. 164).

Wie später noch näher auszuführen sein wird, zerfallen die pathogenen Anaëroben, je nachdem sie befähigt sind, Eiweiß zu peptonisieren oder nicht, in zwei Gruppen. Dies interessiert uns hier insofern, als die Bacillenarten, welche Eiweiß zu peptonisieren vermögen, regelmäßig trotz Anwesenheit von Kohlehydraten keine Granuloseinfiltration zeigen, während den Arten der anderen Gruppe eine beträchtliche Neigung zur Granulosebildung zukommt (v. Hiblers Anaërobenwerk, S. 158).

Häufig tritt gleichzeitig mit Granuloseeinlagerung, aber auch unabhängig von ihr, eine Formänderung an der Bakterienzelle auf, die v. Hibler, wie schon oben erwähnt wurde, als Blähformen bezeichnet und so wie die Granuloseinfiltration zum Gegenstande eingehender Versuche und Studien gemacht hat (v. Hibler l. c. Kap. V Abschnitt S. 157—183). Zur Darstellung derselben bedient man sich des hängenden Tropfens oder der Färbung mit Jodjodkali, wobei entweder eine hellgelbe oder, falls Granulose vorhanden ist, eine braunrote bzw. violette Färbung sich einstellt (v. Hibler l. c., S. 164).

Die Größe der geblähten Zellen ist sehr verschieden (siehe die Angaben bei v. Hibler, S. 166), ihre Form teils spindelig, teils birnen-, zitronen- oder weberschiffchenartig (vgl. v. Hibler, Anaërobenwerk, Taf. VIII—X). v. Hibler beobachtete Blähformen, vornehmlich unter den hier in Betracht kommenden Arten beim Fraenkelschen Bacillus, dem Bacillus Ghon-Sachs I und enteritidis sporogenes Klein, sowie seiner eigenen Art VI, bei Züchtung in stärkehaltigen Nährböden auch bei seiner Art VII. Die meisten Blähformen traten in frühen Entwickelungsstadien auf.

Begünstigt wird das Auftreten von Blähformen vornehmlich durch die Gegenwart von Kohlehydraten im Nährboden sowie durch den Alkali resp. Säuregehalt desselben. Dazu kommt noch eine größere oder geringere Neigung der einzelnen Bacillenarten zur Blähformenbildung an sich.

In kohlehydrathaltigen Nährmedien sind die geblähten Zellen häufig auch mit Granulose infiltriert, doch kommen auch granulosefreie Blähformen unter gleichen Umständen vor. Andererseits findet sich oft auch Granulose in normal gebildeten Bacillen (vgl. v. Hibler l. c., S. 167).

Bei Züchtung in kohlehydratfreiem, 1,5—2—2,5 Proz. Soda hältigem Nähragar erhielt v. Hibler von manchen Arten, so dem Fraenkelschen und Ghon-Sachsschen Bacillus, granulosefreie Blähformen.

Bei seiner Art XI fand v. Hibler auch in kohlehydrathaltigen Nährsubstraten bei einem Sodagehalte von 1,5—2 Proz. granulosefreie Bläh-

formen (v. Hibler, l. c., S. 167, 168). In von Natur aus stark alkalischen Serumkulturen mit 1 Proz. Traubenzucker bildete diese Art ohne weiteren Alkalizusatz granulosefreie Blähformen.

Durch Züchtung in kohlehydratreichen Nährböden mit verschiedenem Alkali- resp. Säuregehalt konnte v. Hibler feststellen, daß gleichwie die Granulose-, so auch die Blähformenbildung durch stärkeren Alkaligehalt der Nährböden durchweg eine beträchtliche Steigerung erfährt, durch Säuregehalt in der Regel verringert, ja ganz unterdrückt werden kann (l. c., S. 169).

Hervorzuheben ist noch, daß der Bac. phlegmonis emphysematosae in Kartoffelnährböden mit 1—2 Proz. Soda granuloseinfiltrierte Blähformen bildet, nicht aber in gleich alkalisierten Nährböden mit 1 Proz. Traubenzucker (vgl. auch Schattenfroh & Grassberger, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 31, S. 1077), der Bacillus Ghon-Sachs I hingegen in Traubenzuckeragar leichter und besser Granulose- und Blähformenbildung zeigt, als in Kartoffeln. Der Kleinsche Bacillus enteritidis sporogenes bildet am besten Blähformen und Granulose in Kartoffelkulturen von 1,3—2,5 Proz. Sodagehalt. v. Hiblers Art VI zeigt gleiches Verhalten auf Traubenzuckeragar, wächst aber schlecht auf Kartoffel.

Der Novysche Bacillus bildet unter solchen Verhältnissen nicht regelmäßig und nur in geringem Maße Blähformen und Granulose, besser bei niederen als bei hohen Sodatitern (v. Hibler, l. c., S. 171). Aehnlich verhält sich v. Hiblers Art VII, nur bildet sie leichter Blähformen und Granulose auf Kartoffeln als der Novysche Bacillus.

v. Hiblers Art XI wächst schlecht auf Kartoffeln, auf Traubenzuckeragar bildet sie bei 1,5—2 Proz. Sodagehalt, wie erwähnt, Blähformen, nicht aber Granulose. Letztere findet sich in spärlichem Maße bei Sodatitern bis 0,75 Proz. Bei Verwendung von Traubenzucker und stärkehaltigen Transsudatnährböden ist die Granulosebildung im allgemeinen stärker als in Traubenzuckeragar, resp. Kartoffeln.

In milchzuckerhaltigen Nährsubstraten erzeugen alle zur Eiweißpeptonisierung befähigten Arten in der Regel keine granulose-infiltrierten Zellen. Von den Gasbranderregern sind hier der Bacillus Art XI v. Hiblers und Kleins Bacillus cadaveris sporogenes zu erwähnen.

Selten und nur in geringem Grade bilden auf Milchzuckernährböden Granulose: der Fraenkelsche, der Novysche Bacillus und v. Hiblers Art VI. In gewöhnlicher Milch bilden diese Arten keine Granulose. Leicht wird sie in milchzuckerhaltigen Nährböden vom Bacillus Ghon-Sachs I und dem Bacillus enteritidis sporogenes Klein gebildet.

Galaktosehaltige Hirnbreikulturen der verschiedenen Bacillenarten ergeben gleiche Befunde wie die Milchzuckerkulturen.

In glykogenhaltigen Nährsubstraten bilden alle überhaupt dazu neigenden Arten sehr reichliche Granulose, ebenso in stärkehaltigen Kulturen. Hier neigt auch v. Hiblers Art VI und der Novysche Bacillus mehr zu Granulosebildung.

Bei Rohrzuckerzusatz und niederem Sodatiter bildet nur der Bacillus enteritidis sporogenes Klein Granulose, bei 0,5—1,5 Proz. Sodagehalt auch der Fraenkelsche Bacillus. Dieser, sowie der Novysche Bac., Kleins Kadaverbacillus, v. Hiblers Arten VII und XI ließen bei niederem Sodatiter in diesen Kulturen Granulose in der Regel vermissen. Beim Ghon-Sachsschen Bacillus und v. Hiblers Art VI fanden sich meist granulosehaltige Formen (v. Hibler, l. c., S. 171—181).

Betreffs der anderen, von v. Hibler nicht untersuchten Arten, liegen genauere Mitteilungen über Blähformen und Granulosebildung nicht vor. Erwähnt ist Granulosebildung beim Bacillus Ghon-Sachs II und emphysematis maligni Stolz.

Bei allen Gasbranderregern treten unter bestimmten Bedingungen Sporen auf, doch ist die Neigung der verschiedenen Arten zu Sporenbildung eine sehr ungleiche.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die eiweiß-peptonisierenden Arten, von denen hierher der Bacillus cadaveris sporogenes Klein und die Art XI v. Hiblers gehören, leichter versporen, als die übrigen, eiweiß-nicht-peptonisierenden Arten von Gasbranderregern, weil das Sporenbildungsvermögen der letzteren viel leichter unter dem Einfluß der bei ihrem Wachstum im Nährboden entstehenden Säuren gestört oder geschädigt wird (v. Hibler l. c., S. 186).

Die geringste Neigung zur Sporenbildung zeigt der Fraenkelsche Bacillus, doch konnte v. Hibler durch Herstellung gewisser Kulturbedingungen auch ihn konstant zur Versporung bringen (v. Hibler, l. c. S. 189). Der Fraenkelsche, Novysche Bacillus und von Hiblers Art VII bilden in den gebräuchlichen, nur schwach alkalischen und nicht völlig kohlehydratfreien Bouillon-, Gelatine- und Agarnährböden entweder überhaupt keine Sporen oder nur in einer kurz dauernden Periode der Kulturentwickelung, während der Bacillus Ghon-Sachs I, der Kleinsche Enteritisbacillus und v. Hiblers Art VI in der Regel in den gewöhnlichen Nährsubstraten Sporen erzeugen (v. Hibler S. 186, 187).

Was speziell den Fraenkelschen Bacillus betrifft, über dessen Versporungsfähigkeit zum Teil sich widersprechende Mitteilungen in der Literatur niedergelegt sind ,so ist sie bei ihm nach v. Hiblers Erfahrungen (Anaërobenwerk, S. 189) vom Fortbestehen alkalischer Reaktion in den Nährsubstraten abhängig. Daher erweist sich auch der Kohlehydratgehalt des Nährbodens der Sporenbildung hinderlich, da ja bei der Zerlegung der Kohlehydrate durch die Bakterien Säuren gebildet werden.

Auf Transsudat- und Blutserumkulturen gelingt es fast regelmäßig, den Fraenkelschen Bacillen zur Sporenbildung zu veranlassen (vgl. die Fig. 11 auf v. Hiblers Taf. XVII, Kap. Rauschbrand).

Ist jedoch der Alkaligehalt in diesen Nährmedien zu hoch, so unterbleibt Sporenbildung wegen der Abschwächung der verimpften Keime. Auch zu hoher, natürlicher Kohlehydratgehalt der Serumnährböden hindert wegen der Säurebildung die Entstehung von Sporen.

Neutralisiert man jedoch durch Alkalizusatz, so kommt es auch bei hohem Kohlehydratgehalt zur Versporung. Diese Abhängigkeit der Sporenbildung von der Reaktion des Nährbodens läßt sich am schönsten bei Züchtung auf Kartoffeln mit verschiedenem Sodatiter klarlegen. Es zeigt sich dann Versporung bei 1,5—2,5 Proz. Sodagehalt. Darunter und darüber bleibt die Sporenbildung aus (v. Hibler l. c., S. 189—192).

Außer der Reaktion spielt noch der Eiweiß- resp. Peptongehalt der Nährböden eine Rolle bei der Sporenbildung, ja es scheinen diese Stoffe zur Sporenbildung notwendig zu sein (v. Hibler l. c., S. 193).

Der Novysche Bacillus versport ebenfalls unter den oben geschilderten Bedingungen regelmäßig, nur scheint bei ihm wegen seiner geringeren Befähigung zur Kohlehydratzerlegung die alkalische Reaktion länger bestehen zu bleiben als in analogen Kulturen des Fraenkelschen Bacillus, weshalb auch geringere Sodazusätze zu den Nährböden nötig sind (0,5—1 Proz.), (v. Hibler, l. c., S. 194—195).

Die Art VII v. Hiblers bildet nur in Hammelblutserum mit je 1 Proz. Stärke und Natriumformat regelmäßig Sporen. In anderen Medien erfolgt auch bei den oben genannten Kulturbedingungen die Sporenbildung nicht regelmäßig.

Der Bacillus Ghon-Sachs I, der Kleinsche Enteritisbacillus und v. Hiblers Art VI bilden in Nährböden von 0,5—1 Proz. Sodagehalt regelmäßig Sporen, doch ist das Optimum für die Versporung bei den drei genannten Arten innerhalb der angegebenen Grenzen des Alkaligehaltes verschieden. Die Art VI wächst bei einem Sodagehalt über 0,5 Proz. meist nicht mehr (v. Hibler, l. c. S. 198).

Die beiden Arten der 2. Gruppe, v. Hiblers Art XI und der Bacillus cadaveris sporogenes, bilden Sporen schon bei neutraler resp. sogar schwach saurer Anfangsreaktion des Nährbodens, wenn durch das Mikrobenwachstum eine alkalische Reaktion im Nährboden hergestellt wird, was besonders bei reichlichem Eiweiß- oder Peptongehalt des Nährbodens regelmäßig der Fall ist (v. Hibler, l. c., S. 198—199).

Betreffs der von v. Hibler nicht untersuchten Arten fanden sich in der Literatur nur spärliche Angaben über die Sporenbildung. Stolz erwähnt bei seinem Bacillus emphysematis maligni Sporen in Stärkeagar. Markoffs Geburtsrauschbrandstämme D und E sowie der Pseudoödembacillus von Liborius versporen leicht.

Ghon & Sachs sahen bei ihrem Bacillus II Sporen in Agarkulturen mit 1 Proz. Stärke und 10—25 Tropfen Kalilauge-Normallösung, ebenso in Zuckeragarkulturen mit Neutralrot, in Gelatinekulturen und Traubenzucker-Agarplattenstrichkulturen in H_2-Atmosphäre. In Stärkeagar erfolgte die Versporung erst nach 48 Stunden, respektive noch später.

Betreffs Lage und Größe der Sporen ergeben sich wohl bei manchen Arten Verschiedenheiten, doch können diese für die Differentialdiagnose nur bei Beobachtungen unter den gleichen Bedingungen einigermaßen wertvoll sein, da unter verschiedenen Bedingungen Lageverschiebungen der Sporen im Stäbchen vorkommen (v. Hibler, S. 201 ff. l. c. bzw. Fig. 2, Tafel XI, Anaërobenwerk).

Die Sporen können mittel- oder pol- resp. endständig sein. Das Stäbchen erfährt an der Stelle der Sporenbildung meist eine deutliche Auftreibung (vgl. Fig. 11, Taf. XVII, XVIII und XIX, Fig. 2 auf Taf. XIX v. Hiblers, Kapitel Rauschbrand).

Vorwiegend end- oder polständige Sporen bilden der Bacillus cadaveris sporogenes Klein (Klein, v. Hibler) ferner v. Hiblers Art VI und XI (v. Hibler, S. 204 bezw. vgl. Fig. 9 u 14, Taf. XI, Anaërobenwerk).

Vornehmlich mittel-, aber auch endständige Sporen finden sich beim Fraenkelschen, Ghon-Sachsschen Bacillus II und Novyschen Bacillus, beim Kleinschen Bacillus enteritidis sporogenes und v. Hiblers Art VII (S. 204 bzw. Fig. 19, 20, Taf. X; Fig. 3, 4, 6, 7, 8, 10, Taf. XI) sowie Markoffs Geburtsrauschbrandstämmen D und E und dem Bacillus Ghon-Sachs II, und dem Stolzschen Bacillus emphysematis maligni. Der Pseudoödembacillus von Liborius zeigt meist 2 Sporen in einer Zelle. Dabei soll das Stäbchen keine Auftreibung erfahren.

Die Größe der Sporen ist meist der Größe der Stäbchen proportional. Ihre Gestalt ist rund oder elliptisch.

Runde Sporen zeigt der Bac. cadaveris sporogenes Klein, kurzelliptische v. Hiblers Art XI, langelliptische der Fraenkelsche, Ghon-Sachssche und Novysche Bacillus, ferner der Bacillus enteritidis sporogenes Klein und v. Hiblers Art VI und VII (v. Hibler, S. 205, 206 bzw. Fig. 14, Taf. XI; Fig. 18—21, Taf. X; Fig. 1, Taf. XI; Fig. 3—5, Taf. XI; Fig. 7, 8, Taf. XI; Fig. 6, 9, 10, Taf. XI, Anaërobenwerk). Markoff bezeichnet die Spore seines Stammes E als birnförmig.

Ein durchgreifender Unterschied ist aber in der Sporenform der einzelnen Arten nicht gegeben, da der Reaktionszustand und Kohlehydratgehalt des Nährbodens die Form der Sporen beeinflussen. So fand v. Hibler unter Einwirkung von saurem Reaktionszustand langgestreckte, bei alkalischer Reaktion kurzelliptische bis eirunde Sporen (l. c., S. 206—207). Die Dauerfähigkeit der

Sporen ist bei den verschiedenen Kulturmedien verschieden, ferner ist sie abhängig von der Temperatur und dem Feuchtigkeitsgehalt. Am dauerhaftesten sind vertrocknete Sporen, während feucht gehaltene Sporen besonders bei höheren Temperaturen ziemlich rasch zugrunde gehen. Ferner sind die Sporen der Art XI v. Hiblers und des Kleinschen Bacillus cadaveris sporogenes wie alle Arten der 2. (den Hirnbrei schwärzenden) Hauptgruppe v. Hiblers widerstandsfähiger gegen Säureeinwirkung und andere Einflüsse als die der Gasbranderreger, welche zur 1. Hauptgruppe v. Hiblers gehören.

Die Dauerfähigkeit mancher Anaërobensporen erstreckt sich in trockenem Zustande und bei alkalischer Reaktion des Mediums auf viele (7—10) Jahre (v. Hibler S. 208—211).

Wachstumsbedingungen der verschiedenen Gasbranderreger in Kulturen.

Während wir als Erreger des Rauschbrandes sowie des malignen Oedems je einen streng anaëroben Bacillus kennen gelernt haben, finden sich, wie schon eingangs erwähnt wurde, als Gasbranderreger außer anaëroben auch aërobe Bacillen angeführt.

Sowohl die anaëroben als auch die aëroben als Gasbranderreger beschriebenen Bacillenarten sind in der Einleitung zusammengestellt. Was die Züchtung der dortselbst aufgezählten Anaërobier anlangt, so wächst nach E. Fraenkels eigenen Angaben der nach ihm benannte Bacillus am besten bei Zusatz von 1 Proz. Traubenzucker zu den gebräuchlichen Nährmedien, ferner ausgezeichnet auf erstarrtem Serum sowie in Milch, hingegen schlecht auf Kartoffel. Dasselbe gilt auch von dem Ghon-Sachsschen Bacillus I nach Angabe seiner Entdecker. Auf eiweißfreien Nährböden wächst er jedoch nicht. Der Ghon-Sachssche Bacillus II (der Schaumorgane) wächst ebenfalls am besten bei Traubenzuckerzusatz, ziemlich gut auf Kartoffel, schlecht auf erstarrtem Serum. Der Stolzsche Bacillus wächst bei Gegenwart von Traubenzucker oder Glyzerin in den Nährböden besser als ohne diese Zusätze. In gewöhnlicher Bouillon wächst er nur spärlich. Als beste Nährböden für seinen Bacillus oedematis maligni II bezeichnet Novy schwach alkalische Bouillon, Gelatine oder Agar mit 2 Proz. Pepton und 2 Proz. Traubenzucker.

v. Hibler, der eingehende Studien über die Wachstumsbedingungen der verschiedensten Anaërobier gemacht hat, fand für die meisten Arten Zusätze reduzierender Substanzen, verschiedene Zuckerarten, indigoschwefelsaures oder ameisensaures Natron zu den Nährböden nicht nötig, nur die Fraenkelschen, Novyschen sowie die Rauschbrandbacillen bedurften zu ihrem Wachstum der Einwirkung des Traubenzuckers (v. Hibler l. c., S. 34).

Außerdem empfiehlt er auf Grund ausgedehnter Versuche die Anwendung von hochzusammengesetzten Nährböden, wie Hirnbrei, Transsudat oder Serum in erstarrtem Zustande, mit oder ohne Traubenzuckerzusatz. Auch Mischkulturen leisteten ihm gute Dienste besonders für die Anreicherung des Fraenkelschen Bacillus (v. Hibler l. c., S. 29, 30).

Markoff, der dieselben oder ähnlich zusammengesetzte Nährböden verwendete, machte damit die gleichen guten Erfahrungen wie v. Hibler.

Der Pseudoödembacillus von Liborius wächst auf allen gebräuchlichen Nährböden gut.

Als günstig zur Züchtung verschiedener Anaëroben hat sich Zusatz von Lackmus zum Nährboden erwiesen (v. Hibler, Novy). Zu hoher Alkaligehalt des Nährbodens sowie zu reichlicher Kohlehydratzusatz führt bei den meisten Gasbranderregern zur Bildung von Blähformen und zu rascher Versporung (v. Hibler S. 121), doch hört bei manchen Arten, z. B. v. Hiblers Art VI, die Versporung und Wachstum bei einem gewissen Sodatiter (0,5 Proz.) auf (v. Hibler l. c., S. 198). Ein Alkaligehalt über 3 Proz. wirkt hemmend auf das Wachstum der meisten Anaërobier, doch zeigen sich bei den verschiedenen Arten Unterschiede in der Alkaliresistenz (v. Hibler S. 139). Anhäufung von größeren Säuremengen hat speziell auf die Sporenbildung und Dauerfähigkeit der Sporen großen Einfluß (v. Hibler S. 185ff. und 209).

Die schädliche Einwirkung dieser Stoffe zeigt sich außer in spärlichem Wachstum und der Schädigung der Sporen und Sporenbildung auch in der Abschwächung, resp. dem Verlust der Virulenz (v. Hibler, S. 249). Die Virulenz der Bacillen wird überhaupt durch die Nährmedien sehr beeinflußt. So gewann v. Hibler durch Züchtung in Hirnbrei von allen von ihm untersuchten, hierhergehörigen Bacillen virulente Stämme.

Bei Züchtung in Milch bewahrten der Fraenkelsche Bacillus und der Kleinsche Bacillus enteritidis sporogenes ihre Virulenz, nicht aber der Ghon-Sachssche Bacillus I und der Novysche Bacillus sowie von Hiblers Arten VI und VII. v. Hiblers Art XI zeigte nur in typisch veränderten Milchkulturen gute Virulenz, nicht aber in atypischen (v. Hibler, S. 244).

Serum- und Transsudatnährböden gaben von allen Bacillen virulente Stämme, während Reiskochsalzkulturen avirulent waren (v. Hibler, S. 244). Bei Züchtung in ameisensaurer Natronbouillonkultur fand Markoff Abnahme der Virulenz seiner Geburtsrauschbrandstämme D und E.

Das Wachstumsoptimum der hierhergehörigen Bacillen liegt durchweg bei 37—38° C, doch wachsen die meisten auch bei niederen Temperaturen (v. Hibler, l. c. S. 64). Novy gibt an, daß sein Bacillus bei 24° C nicht wachse, daher nicht auf Gelatine züchtbar sei, eine Beobachtung, die zwar durch v. Hibler nicht bestätigt werden konnte, doch fand auch er, daß der Novysche Bacillus sowie seine eigene Art VII auf Gelatine besonders langsam und schwer wachsen (v. Hibler, l. c. S. 64). Hohe Temperaturen wirken schädlich auf die vegetativen Formen ein, nicht aber auf die Sporen. Allerdings muß bezüglich letzterer erwähnt werden, daß lange Zeit einwirkende Bruttemperatur das Auskeimen der Sporen weiter begünstigt und so, besonders wenn durch Säureanhäufung eventuell die weitere Sporenbildung verhindert ist, ihr Verschwinden aus der Kultur verursachen kann. Dies gilt aber nur bei Aufbewahrung der Sporen im feuchten Zustande, getrocknetes Sporenmaterial erweist sich, auch bei 37° C aufbewahrt, monate- und jahrelang keimfähig und unversehrt (v. Hibler, S. 208—209).

Kolonieformen der verschiedenen Gasbranderreger auf Gelatine und Agar.

Eine Unterscheidung der einzelnen Arten der Gasbranderreger aus ihren Kolonieformen auf Agar und Gelatine ist nicht möglich,

doch läßt sich die Differentialdiagnose dadurch einengen, daß eine Anzahl von Arten einen gemeinsamen Kolonietypus, der vom Typus einer anderen Gruppe deutlich unterschieden ist, aufweist.

Nach v. Hibler lassen sich zwei Typen an den tiefen Agarkolonien unterscheiden (v. Hibler, S. 57, 58).

Der eine Typus zeigt geschlossene glattrandige Kolonien von Kugel- und Linsenform, wie sie dem Rauschbrandbacillus eigen sind. Hierher gehört der Fraenkelsche Bacillus (vgl. v. Hibler Taf. XVII, Fig. 12, 13, Kap. Rauschbrand) der Bacillus enteritidis sporogenes Klein und v. Hiblers Art VI, ferner gehören nach der Beschreibung Markoffs auch seine Stämme D und E hierher.

Der andere Typus zeigt zerschlissene Ränder, wie der Bacillus des malignem Oedems Koch.

Hier ist der Ghon-Sachssche Bacillus I, der Novysche Bacillus, der Bacillus cadaveris sporogenes Klein und v. Hiblers Art VII und XI zu erwähnen (vgl. v. Hiblers Kapitel Rauschbrand, Taf. XVIII, Fig. 12, 13, 14 und Taf. XIX, Fig. 3, 4, 5 und 6 und 12, 13.

Auch der Bacillus Ghon-Sachs II scheint hierher zu gehören; wenigstens erwähnen die Autoren bei Kolonien in hochgeschichtetem Agar radiäre Fortsätze. Stolz erwähnt keine tiefen Agarkolonien bei seinem Bacillus.

Liborius schildert die Agarkolonien seines Pseudoödembacillus als wetzsteinförmig aber mit rauher Kontur, Sanfelice die seines Anaëroben VII als ähnlich denen des malignen Oedems.

Auf der Oberfläche von Agarplatten unter H^2-Atmosphäre züchtete Fraenkel seinen Bacillus und beschreibt rundliche oder elliptische Kolonien mit dunklem Zentrum und feinfaseriger heller Peripherie. Ghon & Sachs sahen bei ihrem Bacillus I auf der Agarfläche zart granulierte, mehr oder weniger erhabene Kolonien mit leicht aufgefasertem Rand.

Beim Bacillus II (der Schaumorgane) von Ghon-Sachs entwickeln sich auf den Agarplatten rundliche, 2 mm große Kolonien mit gebuchtetem Rand mit ungleich langen Ausläufern. v. Hibler unterscheidet bei Agaroberflächenkolonien in seinen Glaskölbchen ebenfalls einen geschlossenen und einen zerschlissenen Typus. Ersteren zeigen die Kolonien des Fraenkelschen Bacillus, des Bacillus enteritidis sporogenes Klein, v. Hiblers Art VI und VII und der Ghon-Sachssche Bacillus I. Der 2. Typus findet sich bei v. Hiblers Art XI und dem Bacillus cadaveris sporogenes Klein (ebenso wie beim Bac. oedemat. maligni Koch) (v. Hibler, S. 70). Schrägagarkulturen wachsen ähnlich wie die Plattenkulturen (l. c. S. 72).

In der Tiefe hochgeschichteter Gelatine ist der Formenreichtum an verschiedenen Kolonien größer als im Agar. v. Hibler stellt 4 Typen auf (v. Hibler, S. 61—62 l. c.).

1. Kolonien von kugeliger Form und von radiärstrahligem Bau, wie die Kolonien der Bacillen des malignem Oedems Koch und die Rauschbrandbacillen (vgl. v. Hibler Taf. XIX, Fig. 7, 8 und 9 sowie 14, 15 und Taf. XVIII, Fig. 16, 17, Kapitel Rauschbrand). Hierher gehören der Ghon-Sachssche Bacillus I, der Novysche Bacillus, v. Hiblers Art XI und der Bacillus cadaveris sporogenes Klein, ferner nach der Beschreibung der betreffenden Autoren der Bacillus Ghon-Sachs II und die Markoffschen Geburtsrauschbrandstämme D und E.

Alle aufgezählten Bacillen verflüssigen Gelatine.

Als Typus 2 schildert v. Hibler geschlossene, glattrandige Kolonien, die aber zum Teil mit oder noch vor der eintretenden Gelatineverflüssigung einen krausen faserigen Rand erhalten. Die Verflüssigung ist anfangs konzentrisch und schreitet sack- oder strumpfförmig vor. Ein solches Verhalten zeigen: der Bacillus phlegmonis emphysematosae Fraenkel (vgl. v. Hiblers Taf. XVII, Fig. 14, 15, 16, 17, Kapitel Rauschbrand) und der Bacillus enteritidis sporogenes Klein, sowie nach Liborius sein Bacillus des Pseudoödems.

Einen 3. Typus bildet v. Hiblers Art VI mit geschlossenen, glattrandigen Kolonien. Die Gelatine wird nicht verflüssigt (vgl. v. Hibler Anaërobenwerk, Fig. 21—23, Taf. V).

Einen 4. Typus stellen die ebenfalls Gelatine nicht verflüssigenden Bacillen v. Hiblers Art VII und nach der Beschreibung von Stolz sein

Bacillus des malignen Emphysems dar (Fig. 1 und 2, Taf. VI, v. Hibler, l. c.).

Bei allen 4 Typen tritt Gasbildung in der Gelatine auf, besonders bei Zusatz von Traubenzucker.

Außer den hier angeführten typischen Kolonien zeigen die meisten der angeführten Bacillen auch atypische Kolonieformen, die der Differentialdiagnose erhebliche Schwierigkeiten machen können. Wir verdanken es den sorgfältigen, durch jahrelange Beobachtung gesicherten Untersuchungen v. Hiblers, daß wir über die Form derselben und die Bedingungen ihres Auftretens orientiert sind und andererseits in der Lage sind, durch geeignete Umzüchtung dieselben in typische Kolonieformen überzuführen und so ihre Angehörigkeit zu den Kolonieformen der betreffenden Bacillenart zu beweisen. Ich habe im Kapitel „Malignes Oedem" bereits das Wichtigste über die Form der atypischen Kolonien sowie über die Bedingungen, unter denen sie zustande kommen, ferner auch v. Hiblers Verfahren zur Rückführung derselben in typische Formen mitgeteilt. Es erübrigen daher hier nur noch einige Bemerkungen über das Auftreten derselben bei den einzelnen uns hier interessierenden Arten.

Atypische Agar-Tiefenkolonien konnte v. Hibler gelegentlich bei allen von ihm untersuchten Anaëroben beobachten (v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 60, vgl. dortselbst auch seine Taf. III, Fig. 14—23). Betreffs atypischer Kolonien in Gelatine verweise ich auf v. Hiblers Abbildungen in seinem Anaërobenwerk auf Taf. VI, Fig. 10—13, Taf. VII, Fig. 9, Taf. IV, Fig. 13, 17, 24 (in den drei letztgenannten Abbildungen handelt es sich um typische Kolonien, die aber einzelne besonders lange Randstrahlen aufweisen), ferner Taf. V, Fig. 23 und Text S. 68) (vgl. auch v. Hiblers Kapitel Rauschbrand, Taf. XVIII, Fig. 15, Taf. XIX, Fig. 7).

Wachstumseinwirkungen der Gasbranderreger auf verschiedene Nährsubstrate.

Die Nährsubstrate, in welchen die verschiedenen Gasbranderreger charakteristische Veränderungen hervorrufen, sind dieselben, die schon beim malignen Oedem besprochen wurden. Da auch die Art des Zustandekommens der Veränderungen dort schon erörtert wurde, so beschränke ich mich hier darauf, das Verhalten der einzelnen Bacillen in den betreffenden Nährböden darzulegen.

Als wichtigstes Nährmedium kommt auch hier wieder in erster Linie der Hirnbrei in Frage. Je nach der Fähigkeit, Alkali oder Säure zu bilden und daher den Hirnbrei zu schwärzen oder nicht, hat v. Hibler bereits in seiner vorläufigen Mitteilung 1899 und dann auch in seinem Werk über die pathogenen Anaëroben 1908, S. 82—97 (siehe auch Tabelle II, Vortrag 1909) die Anaëroben in 2 große Gruppen eingeteilt. Die den Hirnbrei nicht schwärzende Gruppe der Säurebildner umfaßt, was die als Gasbranderreger in Betracht kommenden Arten anlangt: den Ghon-Sachsschen Bacillus, den Fraenkelschen, den Novyschen Bacillus, den Bacillus enteritidis sporogenes Klein, v. Hiblers Arten VI und VII sowie nach Markoff seine Geburtsrauschbrandstämme D und E. Von den Hirnbrei schwärzenden Arten gehören als Gasbranderreger hierher v. Hiblers Art XI und der Bacillus cadaveris sporogenes Klein (v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 88, 89).

Die Milch zeigt bei Impfung mit den Arten von Gasbranderregern, die uns hier beschäftigen, ein sehr verschiedenes Verhalten. v. Hibler unterscheidet in dieser Beziehung vier Gruppen (l. c. S. 98—109, Tabelle II, Vortrag 1909).

Die erste Gruppe verändert die Milch nicht oder bewirkt erst nach Monaten Gerinnung. Dazu gehören v. Hibler Arten VI und VII.

Bei der zweiten Gruppe gerinnt das Kasein schon innerhalb 12 bis 24 Stunden und wird durch aufsteigende Gasblasen hochgradig durchlöchert. Dabei schrumpft der Kaseinkuchen oft nachträglich sehr stark, löst sich aber niemals auf. Hierher gehört der Fraenkelsche Bacillus und der Enteritisbacillus von Klein.

Die Bacillen der dritten Gruppe führen eine Gerinnung der Milch erst in 48—96 Stunden herbei, und zwar unter nur sehr mäßiger Gasbildung, indem durch sie der Milchzucker viel langsamer und unvollständiger vergoren wird als von den Bacillen der zweiten Gruppe. Die Durchlöcherung des Kaseinklumpens ist daher eine beschränktere, die Schrumpfung mäßiger. Eine Auflösung des Kaseins tritt hier ebensowenig ein wie in der 2. Gruppe.

Von dieser Gruppe sind hier zu nennen der Bacillus Ghon-Sachs I und der Novysche Bacillus. Nach den Beschreibungen, die die betreffenden Autoren geben, gehören wahrscheinlich hierher auch der Stolzsche Bacillus, der Bacillus Ghon-Sachs II und die Stämme D und E von Markoff. In einer vierten Gruppe wird das Kasein mehr oder weniger vollständig peptonisiert, nachdem es vorher zwar häufig, aber nicht immer zur Gerinnung gelangt ist.

Hierher gehört v. Hiblers Art XI und Kleins Bacillus cadaveris sporogenes. Nach Sanfelices Angabe zeigt auch der Pseudoödembacillus Liborius (Sanfelices Anaërobe VII) ein solches Verhalten.

Bezüglich des Einwirkens auf das Eiweiß verschiedener Serumarten, Transsudat- oder Exsudatflüssigkeit, Hühnereiweiß etc. in erstarrtem Zustande, die v. Hibler teils ohne, teils mit 1 Proz. Traubenzuckerzusatz verwendete (v. Hibler, l. c. S. 119—127) ergeben sich nach ihm ebenfalls zwei Gruppen, die sich vollständig mit den nach dem Verhalten in Hirnbrei unterschiedenen Gruppen decken.

Eine 9 Arten umfassende Gruppe von Bacillen, welche der den Hirnbrei nicht schwärzenden Gruppe entspricht, wächst auf diesen Nährböden ohne den Kuchen aufzulösen, aber unter starker Gasbildung. Von den als Gasbranderreger in Betracht kommenden Arten gehören die meisten hierher, und zwar die schon bezüglich ihres Verhaltens in Hirnbrei als Säurebildner angeführten sechs Arten:

Der Fraenkelsche, der Novysche, der Ghon-Sachssche Bacillus I, der Bacillus enteritidis sporogenes Klein und v. Hiblers Arten VI und VII und außerdem nach der Beschreibung von Ghon-Sachs auch ihr Bacillus II (der Schaumorgane).

Von der zweiten hier zu unterscheidenden Bacillengruppe wird der Serumkuchen peptonisiert. Sie entspricht der den Hirnbrei schwärzenden Gruppe der Alkalibildner. v. Hibler führt sechs Arten an, von denen uns jedoch nur seine Art XI und der Bacillus cadaveris sporogenes hier beschäftigen. Bei dieser Gruppe ist die Gasbildung gering.

Wegen der Bedingungen, von denen der typische Ablauf der Veränderungen in Hirnbrei-, Milch- und Serumkulturen bei den erwähnten Bacillenarten abhängt, sowie hinsichtlich der unter gewissen Verhältnissen eintretenden Unregelmäßigkeiten verweise ich auf die eingehenden Untersuchungen von v. Hibler (siehe Anaërobenwerk Kap. IV, S. 82—143).

Wie schon aus dem Verhalten in Hirnbrei zu erkennen war, wandeln die Bacillen der ersten Gruppe die Reaktion des Serums in das Saure um, die der zweiten lassen die alkalische Reaktion bestehen (siehe nähere Angaben v. Hibler, S. 124).

Die Bacillen der zweiten Gruppe rufen auch eine Schwärzung des Serumkuchens hervor, wie in Hirnbrei, ebenfalls durch Schwefeleisenbildung erzeugt (v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 125), die der ersten nur dann, wenn die alkalische Reaktion durch die Säurebildung nicht völlig abgestumpft wird. Man sieht dies gelegentlich beim Novyschen und beim Fraenkelschen Bacillus (v. Hibler, l. c., S. 125).

Die Serumkulturen der ersten Gruppe zeigen meist einen säuerlich-brenzlichen, die der zweiten Gruppe einen fauligen Geruch.

Auf Muskel- und Leberstückchen gezüchtet, rufen die Bacillen dieselben Erscheinungen hervor wie auf erstarrtem Serum (v. Hibler, l. c., S. 135).

Schließlich wären noch die Kartoffelkulturen zu erwähnen. In diesen wachsen einige der Gasbranderreger unter starker Gasbildung und rufen saure Reaktion des Nährbodens hervor. So der Bacillus phlegmonis emphysematosae Fraenkel und der Bacillus enteritidis sporogenes Klein. Bei anderen ist die Gasbildung geringer. Es sind dies der Ghon-Sachssche Bacillus und v. Hiblers Arten VI, VII und XI.

Bei diesen Bacillen kann, falls sauere Reaktion des Nährbodens eintritt, die Gasbildung so hochgradig werden wie bei Gruppe I.

Beim Bacillus cadaveris sporogenes Klein tritt alkalische Reaktion im Kartoffelnährboden auf und kaum auffällige Gasbildung (v. Hibler, l. c., S. 137 und 138).

Beim Bacillus Ghon-Sachs II ist auf Kartoffel ein grauer Rasen von den Untersuchern erwähnt. Ueber eventuelle Gasbildung ist nichts angegeben.

Widerstandsfähigkeit der Sporen der verschiedenen Gasbranderreger gegen thermische und chemische Einwirkungen.

Die Widerstandsfähigkeit der Sporen ist bei den hier in Betracht kommenden Bacillen nach v. Hiblers Ermittelungen außerordentlich verschieden. Am kürzesten widerstehen die Sporen der Arten VI und VII v. Hiblers der Innsbrucker Siedehitze (97,5—98° C), nämlich erstere (siehe v. Hiblers Tabelle der Art VI und VII auf S. 220 Anaërobenwerk) höchstens 5, letztere nur 4 Minuten. Diesen reihen sich zunächst der Ghon-Sachssche Bacillus I und der Kleinsche Bacillus enteritidis sporogenes an, die im Maximum 6 Minuten widerstehen (siehe Tabelle der Arten III und IV, S. 218, 219 l. c.).

Eine bedeutend höhere Widerstandskraft besitzen die Sporen des Fraenkelschen Bacillus, die noch nach 12 Minuten langem Erhitzen auskeimungsfähig sind (siehe Tabelle Art II auf S. 217 und 218 l. c.). Die widerstandsfähigsten Sporen sind die des Novyschen Bacillus, der Art XI v. Hiblers und des Bacillus cadaveris sporogenes Klein, welche die Siedetemperatur durch 150—180 Minuten, der Kleinsche Bacillus sogar bis 225 Minuten vertragen (S. 219, 221—222 Tabellen l. c.).

Erwähnenswert ist, daß bei allen Arten die widerstandsfähigsten Sporen bei Züchtung in dem von v. Hibler angegebenen Hirnbrei gebildet werden.

Zu diesem Ereignis kam v. Hibler auf Grund seiner vergleichenden Versuche, die sich außer auf Kulturen in Hirnbrei von verschiedener Alkaleszenz noch auf Kulturen in Transsudatserum, Hühnereiweiß, Agar, Cystenflüssigkeit, in Muskelstückchen, in Eiter, immer bei verschiedener Alkaleszenz, ausdehnten.

Auf die verschiedenen Umstände, auf welche bei der Beurteilung der Erhitzungsversuche zu achten ist, hat noch v. Hibler selbst in dem Kapitel über Rauschbrand in diesem Handbuche hingewiesen, und wurde von mir auf die betreffenden Ausführungen über das dabei einzuschlagende Verfahren und die einzuhaltende Versuchsan-

ordnung auf S. 211—226 des v. Hiblerschen Buches schon im Kapitel „Malignes Oedem" aufmerksam gemacht.

Neben Grad und Dauer der Hitzeeinwirkung kommt in Frage die Art und die Reaktion des Mediums, in welchem die Sporen erhitzt werden, ob sie trocken oder feucht der Erwärmung ausgesetzt werden, sowie ob trockene oder feuchte Hitze auf sie einwirkt.

Nicht gleichgültig ist ferner das Alter des Sporenmateriales. Ganz junge und sehr alte abgestandene Sporen sind weniger widerstandsfähig als Sporen, die unter günstigen Bedingungen einige Tage alt geworden sind.

Ueber die Anaërobenarten, die nicht von v. Hibler untersucht wurden, liegen in den Mitteilungen der betreffenden Autoren nur wenig Angaben vor, die sich auf die Hitzebeständigkeit der Sporen beziehen und nun hier zum Schlusse noch angeführt werden sollen.

Ghon & Sachs konstatierten nur bei ihrem Bacillus der Schaumorgane (II), daß die Sporen nach 5—10 Minuten langem Erwärmen auf 70—75° noch fortpflanzungsfähig waren.

Kälte scheint weder auf die Sporen, noch auf die vegetativen Formen deletär einzuwirken. So setzte Novy Kulturen seines Bacillus durch 24 Stunden dem Gefrieren aus, ohne daß sie ihre Lebensfähigkeit verloren.

Betreffs der Einwirkung chemischer Substanzen auf die Sporen der Gasbranderreger ist nichts bekannt. Die Einwirkung der Reaktionszustände des Nährbodens auf Bacillenwachstum und Sporenkeimung wurde schon oben erwähnt.

Differentialdiagnostische Bemerkungen über die anaëroben Gasbranderreger.

Das pathologisch-anatomische Bild gibt zwar einige wertvolle Aufschlüsse bezüglich der Differentialdiagnose des Gasbrandes gegenüber Rauschbrandinfektionen und malignem Oedem, betreffs der Differentialdiagnose der einzelnen Gasbranderreger untereinander erhalten wir aber durch dasselbe nur sehr spärliche Aufschlüsse.

Als wichtigstes Merkmal dafür, daß überhaupt Gasbrand vorliegt, haben wir das Auftreten von emphysematösen Gewebsveränderungen neben Ausbildung von Gangrän zu nennen, während dagegen in den typischen Fällen die Eiterung mehr zurücktritt resp. fehlt. Mischinfektionen trüben das Bild.

Einzelne pathologisch-anatomische Unterschiede zwischen Infektionen mit verschiedenen Gasbranderregern lassen sich trotz der Aehnlichkeit des Gesamtbildes immerhin auffinden. So sind die Infektionen mit den Bacillen der Art XI v. Hiblers und dem Bacillus enteritidis sporogenes Klein (v. Hibler, l. c. S. 332—334, 344—350) durch Auftreten eines hämorrhagischen Oedems ausgezeichnet, während alle übrigen Gasbranderreger nur ein rein seröses Oedem aufweisen. Bei den Versuchstieren, die mit der Art VII v. Hiblers oder dem Bacillus cadaveris sporogenes Klein geimpft werden, fehlen entzündliche Veränderungen, wenigstens bei der äußeren Besichtigung der Tiere, in der Regel sowohl in der ersten Zeit als auch später fast völlig oder treten doch nicht auffällig hervor, und zwar selbst nicht an der Impfstelle.

Die Art XI v. Hiblers ist durch ihr Vermögen Muskelsubstanz zu peptonisieren ausgezeichnet. (Hinsichtlich der an Muskeln von Leichen ausgeführten Versuche siehe v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 386 ff.)

Weitere Anhaltspunkte zur Differentialdiagnose liefert die mikroskopische Untersuchung der Bacillen im Gewebe und in der Oedemflüssigkeit. In erster Linie steht hier die Untersuchung der Bacillen auf ihre Beweglichkeit.

Vor allen übrigen, hierhergehörigen Arten ist der Fraenkelsche Bacillus durch seine konstante Unbeweglichkeit ausgezeichnet. Alle anderen Gasbranderreger sind beweglich, doch zeigen v. Hiblers Art VII und der Novysche Bacillus die Eigenbewegung viel weniger regelmäßig als die übrigen Arten, die unter den mannigfachsten Umständen und in verschiedenen Stadien der Entwicklung beweglich sind, während die zwei oben genannten Arten nur bei einem Sodatiter von 0,5 Proz. Bewegung zeigen (v. Hibler, l. c. S. 150—151).

Die Größe der Bacillen gibt uns wenig Anhaltspunkte zu ihrer Unterscheidung. Die kleinsten Bacillen unter den anaëroben Gasbranderregern sind die der Art VI v. Hiblers, die größten der Bacillus phlegmonis emphysematosae Fraenkel und der Novysche Bacillus, gemessen an den Mikrobenbelägen der serösen Häute (v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 10 und Tab. S. 11). Weit wichtiger ist die Neigung einzelner Arten zur Bildung fädiger Verbände. Es bilden solche der Ghon-Sachssche Bacillus I und II, Markoffs Geburtsrauschbrandstämme D und E und der Pseudoödembacillus Liborius (Sanfelices Anaërobe VII).

Kapseln lassen nur der Fraenkelsche Bacillus und der Pseudoödembacillus von Liborius erkennen.

Betreffs der Sporenbildung wäre zu erwähnen, daß der Fraenkelsche Bacillus in den schwachalkalischen, besonders in kohlehydratreichen Nährmedien meist nicht versport, wohl aber bei einem bestimmten höheren Alkali- und Eiweißgehalt, sowie geringem Gehalt an Kohlehydraten im Nährboden (v. Hibler l. c., S. 187—194).

Selten sind Sporen auch beim Novyschen Bacillus und der Art VII v. Hibler (l. c., S. 194—196).

Als kulturell wichtigstes Mittel muß nach den Untersuchungen v. Hiblers der Hirnbrei bezeichnet werden, da bei Schwärzung desselben, — was die hier in Betracht kommenden Arten anlangt, — nur eine Infektion mit dem Bacillus der Art XI v. Hiblers oder dem Bacillus cadaveris sporogenes Klein vorliegen kann. Diese beiden Arten peptonisieren auch Eiweiß und lösen das Kasein. Alle anderen Gasbranderreger (so weit sie hierauf untersucht sind) schwärzen den Hirnbrei nicht und peptonisieren Eiweiß nicht.

Für die Differentialdiagnose weniger entscheidende Merkmale bieten die Kolonieformen auf Gelatine und Agar. Ich verweise in dieser Hinsicht auf den entsprechenden Abschnitt. Das Verhalten in Milch läßt insofern eine Differentialdiagnose zu, als durch dasselbe wenigstens eine Gruppendiagnose möglich gemacht wird. (Siehe die bezüglichen Angaben im Abschnitte über die Wachstumseinwirkungen auf bestimmte Nährsubstrate.)

Differentialdiagnostisch verwertbar ist nach v. Hibler ferner die verschiedene Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen die Siedetemperatur. (Siehe den betreffenden Abschnitt dieses Kapitels.) Hervorheben möchte ich hier, daß alle den Hirnbrei schwärzenden Arten durch besonders hohe Hitzebeständigkeit ausgezeichnet sind. Von den nichtschwärzenden Arten kommt nur der Novysche Ba-

cillus in dieser Hinsicht den Arten der II. Gruppe gleich (v. Hibler, S. 216 und Tabelle II, Vortrag 1909).

Zum Schlusse sehe ich mich noch genötigt, auf einige umstrittene Punkte in der Differentialdiagnose einzelner als Gasbranderreger in Betracht kommender Anaërobier näher einzugehen.

Wie schon mehrfach erwähnt wurde, sah sich v. Hibler genötigt, den von Ghon & Sachs als Bacillus des malignen Oedems Koch beschriebenen Anaërobier als eigene Art aufzustellen. Die Gründe, die ihn dazu veranlaßten, waren folgende:

Der Bacillus oedematis maligni Koch verursacht hämorrhagisches Oedem mit wenig Gasbildung, der Ghon-Sachssche Bacillus seröses Oedem mit reichlicher Gasbildung. Der erstere bewirkt „peptische" Auflösung von Muskelsubstanz, der letztere nicht. Der erstere schwärzt Hirnbrei, der letztere nicht. Die Sporen des Kochschen Bacillus vertragen Siedetemperatur bis zu einer Dauer von 180 Minuten, ohne ihre Entwickelungsfähigkeit zu verlieren, die Sporen des Ghon-Sachsschen Bacillus nur 6—8 Minuten.

Foth bezweifelt in seiner Arbeit über „die Diagnose des Rauschbrandes" auf S. 48, 49 die Richtigkeit der Artspezifität des Ghon-Sachsschen Bacillus und geht dabei von der Voraussetzung aus, daß v. Hibler die Spezifität des Ghon-Sachsschen Bacillus nur auf Grund von Untersuchungen an dem alten, von Kràl gelieferten Laboratoriumsstamm behaupte, der durch lange Züchtung auf künstlichen Nährböden variiert worden sei. Foth läßt demnach unberücksichtigt, daß v. Hibler nicht weniger als 6 Stämme frisch aus dem kranken Organismus gezüchtet hat, die mit dem Ghon-Sachsschen Bacillus in jeder Beziehung übereinstimmen.

Ghon & Sachs haben ursprünglich dasselbe Verhalten in Milch konstatiert, wie v. Hibler, nämlich Mangel der Kaseinpeptonisierung. Für die spätere, davon abweichende Beobachtung von Ghon & Mucha, sowie von Bachmann hat v. Hibler in seinem Werk, S. 115, Erklärungen in Erwägung gezogen, bezüglich derer ich dorthin verweise.

In einer Kontroverse, die sich auf den Fraenkelschen Bacillus und zugleich auf den Bacillus des Rauschbrandes bezieht, befinden sich Schattenfroh & Grassberger gegenüber v. Hibler, der schon 1899 ferner 1905 gegen die gleich zu erwähnende Hypothese von Schattenfroh & Grassberger Stellung nahm, überdies 1908 in seinem Werke seinen Standpunkt eingehend begründete und die Unrichtigkeit der Auffassung von Schattenfroh & Grassberger bewies (v. Hibler, Anaërobenwerk, S. 227—231).

Trotzdem treten Lehmann & Neumann in ihrem Atlas und Grundriß der Bakteriologie, 5. Auflage 1912, wieder vollständig für die Ansicht von Schattenfroh & Grassberger ein, ohne dabei das von v. Hibler seit 1899 über diese Frage Veröffentlichte zu berücksichtigen. Dies veranlaßt mich, hier nochmals kurz auf den Gegenstand der Kontroverse zurückzukommen.

Es handelt sich um die Lehre, die Schattenfroh & Grassberger aufgestellt haben, vom Dimorphismus des Rauschbrandbacillus. Sie unterscheiden einen nativen Typus, d. i. der Rauschbrandbacillus der Autoren, und einen denaturierten Typus, den sie, wenigstens in ihren ersten Mitteilungen in der Münchener med. Wochenschr., 1900, Nr. 50 und 1901, Nr. 2, für identisch mit dem Fraenkelschen Bacillus erklären, indem sie mit aller Bestimmtheit aussprechen, „daß ein in die Gruppe der unbeweglichen Buttersäurebacillen gehöriges Stäbchen (Clostridium) katexochen der Erreger des Rauschbrandes ist". Später haben sie ihre Ansicht soweit modifiziert, daß doch auch der Rauschbrandbacillus der Autoren als Erreger anerkannt wurde. Außerdem läßt eine Bemerkung in ihrer III. Abhandlung über Buttersäuregärung auf S. 61 darauf schließen, daß sie den „denaturierten" Rauschbrandbacillus nicht mehr mit dem Fraenkelschen Bacillus identifizieren; letzterer Bacillus ist hier nach Schattenfroh & Grassberger „nur ein Zustand einer leicht denaturierbaren Bakterienart". In gleichem

Sinne äußern sie sich auch in ihrer Abhandlung über das Rauschbrandgift. (Handbuch der Techn. d. Imm.-Forsch., von KRAUS-LEVADITI, Bd. 1, S. 161, 1908*.)

Die Gründe, die v. HIBLER am angegebenen Orte gegen die Lehre von SCHATTENFROH & GRASSBERGER auseinandersetzte, lassen sich in Kürze folgendermaßen zusammenfassen:

An keinem der 8 Rauschbrandstämme, die v. HIBLER selbst von dem Material von Rauschbrandfällen gezüchtet und untersucht hat (siehe sein Werk S. 397 und 398), konnte er den Verlust des Versporungsvermögens bei Uebertragung von Material direkt aus dem Tierkörper oder aus getrockneten Muskeln auf künstliche Nährböden beobachten, trotzdem letztere zum Teil Hilfsmuskeln im Sinne von SCHATTENFROH & GRASSBERGER enthielten. Das Versporungsvermögen ging auch bei stark degenerierten Generationen nicht verloren.

Da die morphologischen Eigenschaften, der Mangel an granulosehaltigen Zellen etc. des „denaturierten Rauschbrandbacillus" völlig mit denen des FRAENKELschen Bacillus übereinstimmen, da außerdem das Ausgangsmaterial von SCHATTENFROH & GRASSBERGER absolut nicht einwandfrei war, denn es stammte aus den scharf getrockneten Bauchmuskeln eines an Rauschbrand verendeten Stieres, die erst 36 Stunden post mortem dem Kadaver entnommen waren, so glaubt v. HIBLER, wohl mit Recht, daß eine Verunreinigung mit dem Bacillus emphysematosae FRAENKEL die Veränderung der Rauschbrandbacillen vorgetäuscht hat.

v. HIBLER weist in seinem Buche, S. 230, ausdrücklich darauf hin, wie häufig der FRAENKELsche Bacillus in Kadavern sei und, daß er ja sogar schon agonal ins Blut gelange, und beruft sich dabei auf die Herkunft der von ihm selbst aus Kadavern isolierten Stämme des Bacillus phlegmonis emphysematosae FRAENKEL.

Als weitere Umstände, welche geeignet waren, eine Verunreinigung der Rauschbrandkulturen SCHATTENFROH & GRASSBERGERS zu verursachen, führt v. HIBLER (l. c., S. 231) den Gebrauch von „Hilfsmuskeln" an. Da dieselben von SCHATTENFROH & GRASSBERGER nur steril entnommen, nicht aber eigens sterilisiert wurden, war eine Einschleppung des FRAENKELschen Bacillus durch dieselben wohl möglich. Einer anderen Gefahr setzten sich SCHATTENFROH & GRASSBERGER durch den Zusatz von Kreide und das nachfolgende Pasteurisieren bei 75° C aus. Wird nämlich Kreide zugesetzt und reagiert die Kultur dabei alkalisch, so überwuchert der FRAENKELsche Bacillus die Rauschbrandbacillen und, da er unter solchen Verhältnissen auch zur Versporung gelangt, überdauert er auch das Pasteurisieren. Werden entgegen von dem Ausgangsmaterial gelieferte Mischkulturen nicht mit Kreide versetzt, so versport der FRAENKELsche Bacillus nicht, wohl aber der Rauschbrandbacillus, so daß er allein das Pasteurisieren übersteht und nun in Reinkultur vorliegen kann.

An dem Zutreffen der Einwände v. HIBLERS gegen die Lehre von SCHATTENFROH & GRASSBERGER läßt sich demnach bei aufmerksamem Studium der Frage nicht zweifeln. Auf seine Seite stellen sich übrigens noch einige erfahrene Bakteriologen; so schreibt HEIM in Nr. 50 der Münch. med. Wochenschrift 1908 bei der Besprechung von v. HIBLERS Werk:

„. . . . im Körper liegen zwar die Verhältnisse einfacher, doch ist man auch hier Täuschungen unterworfen gewesen, wie Verfasser (v. HIBLER) auf S. 230 auseinandersetzt. Namentlich ist es der Bacillus phlegmonis emphysematosae, der sich entweder schon in der Leiche oder bei Verwendung von organ-

*) SCHATTENFROH & GRASSBERGER führen zugunsten des neuerdings von ihnen eingenommenen Standpunktes die Sporenbefunde von BASSINI bei FRAENKELschen Bacillen an. Wie schon v. HIBLER, S. 228—229 seines Werkes erörtert hat, kann man darin keine Stütze für ihre Lehre von Denaturierung des Rauschbrandbacillus erblicken. Der FRAENKELsche Bacillus versport eben, wie schon erörtert wurde, nur unter gewissen Bedingungen, die eingehalten werden müssen, wenn man nicht in den Irrtum verfallen will, ein asporogenes Bakterium vor sich zu haben.

stückchenhaltigen Medien einschleichen kann, wenn sie, wie es z. B. zur Isolierung des Rauschbrandbacillus von einzelnen Autoren geschah, mit Kreide versetzt und bei 75° C sterilisiert wurden."

C. Fraenkel sagt in der Hyg. Rundschau 1909, Nr. 2, S. 77 in einer Besprechung des v. Hiblerschen Buches nach Anführung der Theorie von Schattenfroh & Grassberger:

„. . . . abgesehen von allgemeinen Gründen, die gegen eine derartige Annahme sprechen und gewiß schon manche, wenn nicht die meisten Forscher zu einer mehr oder weniger stillen Reserve diesen Anschauungen gegenüber veranlaßt haben, erbringt v. Hibler auch den meines Erachtens ganz einwandfreien Beweis, daß Schattenfroh & Grassberger hier insofern einem Irrtum zum Opfer gefallen sind, als sie an Stelle ihrer ursprünglichen Reinkulturen des Rauschbrandbacillus Mischkulturen mit dem weit verbreiteten und sich deshalb sehr leicht einschleichenden Bacillus phlegmonis emphys. in Händen gehabt haben, ohne hierauf in der gehörigen Weise aufmerksam zu werden."

Die Anschauung von Schattenfroh & Grassberger kann daher begreiflicherweise nicht zur Grundlage der Differentialdiagnose dienen. Hingegen läßt sich bei Heranziehung der klinischen, morphologischen, kulturellen und experimentellen Merkmale eine solche sehr gut stellen, was gewiß für den Praktiker große Bedeutung hat.

Wie groß speziell bei letzterem das Bedürfnis nach brauchbaren, differentialdiagnostischen Mitteln auch auf dem Gebiete der Bakteriologie ist, zeigten schon die mitgeteilten Aeußerungen in den oben zitierten Besprechungen von Heim und C. Fränkel. Noch eingehender ist die praktische Seite dieser Angelegenheit, betont von Kitt in seiner Besprechung des Werkes v. Hiblers (Centralbl. für Bakteriologie, Ref., 1909, Bd. 42, Heft 24/25, S. 803):

„Die Erforschung der Anaëroben bereitet bekanntlich unter allen bakteriologischen Arbeiten die größten Schwierigkeiten etc. . . . Dieses Kompliziertsein der Untersuchungen bedingte, daß über die vielen, klinisch-anatomisch sich so nahestehenden Erkrankungen an malignem Oedem, hämorrhagischen Emphysemen und progressiven Gangränzuständen, ... man zu keiner vollen Klarheit gelangen konnte. Denn die Aehnlichkeit der in Betracht kommenden Spaltpilze ist teilweise so groß, daß man mit Mikroskop und Kulturverfahren jeweils nicht imstande ist, die verschiedenen Infektionserreger scharf zu scheiden, und blieb daher die Suche nach durchgreifenden Trennungsmerkmalen, andererseits nach Anhaltspunkten, welche eine Gruppierung etc. . . . . ermöglichen, eine wichtige Aufgabe. Abgesehen vom wissenschaftlichen Interesse hat die Angelegenheit auch hohe praktische Bedeutung, indem z. B. vom Entscheid, ob es sich bei seuchenhaften Todesfällen von Rindern um den echten Rauschbrand oder um eine andere, ähnliche Infektion mit Erdbacillen handelt, die Frage der staatlichen Entschädigung für den Viehverlust abhängig ist und des weiteren die genaue Kenntnis der betreffenden Infektionserreger für die Ausführung der Schutzimpfungen wesentlich in Betracht kommt.

Anhang.

Die aëroben Gasbranderreger.

Sowohl das Bacterium coli als auch das Bacterium proteus vulgaris Hauser wurden teils jedes für sich, teils in Gemeinschaft als Erreger von Gasphlegmonen beschrieben; so von Chiari, v. Dungern, Bunge, Grassberger, Hitschmann & Lindenthal, Stolz, P. Albrecht u. a. Ob aber diese Bakterien wirklich die Erreger der Gasphlegmone waren, ist, wenigstens in dem Falle von Chiari, der anaërob nicht untersuchte, sowie dem von Hitschmann & Lindenthal, die neben den genannten Arten noch ein nicht züchtbares Stäbchen sahen, zweifelhaft. Dasselbe gilt von P. Albrechts Fall I, bei dem versäumt wurde, ein anaërobes Gelatineröhrchen, in dem Gasbildung aufgetreten war, zu untersuchen.

Hitschmann & Lindenthal, die ebensowenig wie die anderen Autoren mit Ausnahme von Muscatello experimentell durch die beiden genannten Bakterien Gasphlegmone erzeugen konnten, glauben, daß das Bacterium coli nur im diabetischen Organismus Gas erzeugen könne, nicht aber im normalen. Stolz bestreitet dies auf Grund eigener Beobachtung und stützt sich dabei auch auf die Fälle von v. Dungern und Bunge. P. Albrecht ist der Ansicht, daß die beiden Bakterien nur im vorher schwer kranken Organismus Gas bilden können, nimmt also einen ähnlichen, wenn auch etwas allgemeineren Standpunkt ein, wie Hitschmann & Lindenthal.

Betreffs der pathologischen Anatomie dieser Fälle ist zu erwähnen, daß sie sich durch die starke Eiterbildung von den Gasbrandfällen, die durch Anaëroben hervorgerufen werden, unterscheiden. P. Albrecht will deshalb nur die durch die letzteren bedingten Infektionen als Gasbrand bezeichnet wissen, während er für die durch aërobe (Coli und Proteus) Bakterien hervorgerufenen Fälle die Bezeichnung Gasphlegmone reservieren möchte.

Betreffs des kulturellen Verhaltens der beiden genannten Bakterien verweise ich auf die entsprechenden Kapitel dieses Handbuches.

Der aërobe Bacillus des malignen Oedems von Klein wurde 1891 durch Impfung eines Meerschweinchens mit Gartenerde gewonnen. Im Tierkörper ruft er nach Klein das typische Bild des malignen Oedems hervor. Die Oedemflüssigkeit ist übelriechend. Das Stäbchen ist klein, bildet im Tierkörper oft lange Ketten, wenn auch nicht so zahlreich wie der Kochsche Oedembacillus, und ist beweglich. Nach Gram färbt es sich, wie Klein sagt, nicht gut. Der Bacillus wächst nur aërob, und bildet in Gelatine Gas. Traubenzuckerzusatz ruft kein besseres Wachstum hervor. In Agar und Bouillon wächst er gut. Sporenbildung hat Klein nicht beobachtet. Eine Temperatur von 75° C tötet die Stäbchen in wenigen Minuten.

Mit diesem Bacillus ist nach Sanfelice sein Pseudoödembacillus, den er zusammen mit echten Oedembacillen aus Gartenerde isolierte, identisch. Derselbe findet sich auch im Staub der Häuser und Straßen. Sanfelice beobachtete terminale Sporen.

Auf ein von ihm als Bacillus aërogenes aërophilus agilis nov. spec. bezeichnetes Stäbchen hat Uffenheimer einen Fall von puerperaler Sepsis*) bezogen, in welchem er Schaumorgane beobachtete. Er fand Stäbchen an der Placentarstelle im Uterus, sowie in einem Abszeß des Lig. latum, untermischt mit Kokken, in den Schaumorganen das Stäbchen allein und untersuchte bakteriologisch die aus der Niere gezüchtete Reinkultur.

Der Bacillus ist grampositiv, gut beweglich und bildet im Tierkörper Kapseln. Seine Größe schwankt von kokkenartigen Formen bis zu langen Stäbchen, die in den alten Kulturen oft lange gegliederte Ketten bilden. Er gedeiht gut bei Sauerstoffzutritt, läßt sich aber auch anaërob züchten, doch ist das Wachstum dann schwächer. Zu Sporenbildung konnte das Stäbchen nur schwer gebracht werden.

In Milch tritt bei 37° C nach 24 Stunden Gerinnung ein, bei Zimmertemperatur nicht. Gasbildung wurde in Milch nie beobachtet.

Beim Tierexperiment ergab sich kein lokaler Prozeß. Das mit dem Bacillus geimpfte Meerschweinchen verendete erst nach einigen Tagen. Dasselbe wurde hierauf sofort in den Brutschrank gebracht, wo es 24 Stunden verblieb. Der Kadaver war nach dieser Zeit ballonartig aufgetrieben.

Literatur.

Albrecht, P., Ueber Infektionen mit gasbildenden Bakterien. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 67, H. 3, **1902**.

Bachmann, Beitrag zur Kenntnis der Bacillen des malignen Oedems. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 37, 221, **1904**.

Bassini, Studien über Fäulnis erregende, anaërobe Bakterien des normalen, menschlichen Darmes und ihre Bedeutung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 49, 144, **1905**.

---

*) Als pathologisch-anatomischer Befund wird von Uffenheimer eine Endometritis gangraenosa sowie ein Abszeß im Ligamentum latum angeführt, ferner multiple, kleine Nekroseherde in der Leber und den Nieren, in denen überall kleine Gasblasen saßen. Außerdem war ein kolossaler, weicher Milztumor, ebenfalls von Gasblasen durchsetzt, vorhanden.

Bunge, Zur Aetiologie der Gasphlegmone. Fortschr. d. Med., Bd. 12, 533, 1894.
Chiari, Zur Bakteriologie des septischen Emphysem. Prager med. Wochenschr., 1893, S. 1.
Dobbin, Puerperalsepsis due to infection with the bacillus aërogenes capsulatus. Bull. of the Johns Hopkins Hospital, Vol. 8, 24, 1897.
v. Dungern, Ein Fall von Gasphlegmone unter Mitbeteiligung des Bacterium coli. Münch. med. Wochenschr., 1893, S. 747.
Ernst, Ueber einen gasbildenden Anaëroben im menschlichen Körper und seine Beziehungen zur Schaumleber. Virchows Arch., Bd. 133, 308, 1893.
Fischer, Vorlesungen über Bakterien. Jena 1897, S. 13.
Fraenkel, C., Besprechung der Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben v. Hiblers. Hyg. Rundschau, 1909, Nr. 2, S. 77.
[1] Fraenkel, E., Ueber die Aetiologie und Genese der Gasphlegmone, Gascysten und der Schaumorgane des menschlichen Körpers. Lubarsch & Ostertag Ergebnisse etc., Bd. 8 I, 1902.
[2] — Ueber Gasphlegmonen. Hamburg und Leipzig, L. Voss, 1893.
[3] — Ueber Gasphlegmone, Schaumorgane und deren Erreger. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 73, 1902.
[4] — Ueber den Erreger der Gasphlegmone. Münch. med. Wochenschr., 1899, Nr. 42, 43.
Foth, Die Diagnose des Rauschbrandes. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. der Haustiere, Bd. 6, H. 3/4, 1909.
Ghon & Mucha, Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. III. Zur Aetiologie der Peritonitis. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 39, S. 497 u. 641, 1905; Bd. 41, S. 37, 1906.
[1] Ghon & Sachs, Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. II. Zur Aetiologie des Gasbrandes. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, S. 289, 398, 481, 609, 1903; Bd. 35, S. 665, Bd. 36, S. 1 und 178, 1904.
[2] — — Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. VII. Zur Aetiologie der Schaumorgane. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 48, H. 4, 1908.
Goebel, Ueber den Bacillus der Schaumorgane. Jahrb. der Hamb. Staatskrankenanstalten, Bd. 4 II, 402, 1893/94.
Graham, Stewart & Baldwin, Columb. med. journ., August 1893, zit. nach Stolz.
Grassberger, Ein Fall von Gasphlegmone. Jahrb. der Wiener Krankenanstalten, Bd. 5 II, 370.
Guillmot, Sur un cas de gangrène gazeuse due à un microbe anaërobie différent du vibrion septique. Compt. rend. des séanc. et mém. de la soc. de Biol. de Paris, 1898, p. 1017.
Gwyn, Bull. of the Johns Hopkins Hospital, Vol. 10, 134, 1899, zit. nach Stolz.
Halban, Uterusemphysem und Gassepsis. Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., 1900, H. 1, S. 88.
Heim, Besprechung der Untersuchung über die pathogenen Anaëroben v. Hiblers. Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 50.
[1] v. Hibler, Beiträge zur Kenntnis der durch anaërobe Spaltpilze erzeugten Infektionskrankheiten der Tiere und des Menschen etc. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 25, H. 15/16, 17, 18/19, 1899, nebst Nachtrag, ebenda, H. 21/22.
[2] — Ueber die Differentialdiagnose der pathogenen Anaëroben. Verhandl. der deutsch. pathol. Ges., 9. Tagung, Meran 1905.
[3] — Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben, über die anatomischen und histologischen Veränderungen bei den durch sie bedingten Infektionserkrankungen des Menschen sowie der Tiere und über einige nichtpathogene Anaërobenarten. Mit 16 Crayon- und 1 Farbendrucktafel. Jena, G. Fischer, 1908.
[4] — Zur Kenntnis der anaëroben Spaltpilze und deren Differentialdiagnose nebst einem Bestimmungsschlüssel in zwei Tabellen. Bericht des naturw.-med. Verein. in Innsbruck, 32. Jahrg., 1908/09, in Kommission bei G. Fischer, Jena.
[1] Hitschmann & Lindenthal, Ueber die Gangrène foudroyante. Sitzungsbericht der Kais. Akad. d. Wissensch. in Wien, mathem.-naturw. Klasse, Bd. 108, Abt. 3, März 1899.
[2] — — Ueber die Gangrène foudroyante. 28. Kongr. d. D. Ges. f. Chir. zu Berlin, 6. April 1899. Arch. f. klin. Chir., Bd. 59, Heft 1.

[3] Hirschmann & Lindenthal, Ein weiterer Beitrag zur Pathologie und Aetiologie der Gangrène foudroyante. Wien. klin. Wochenschr., **1900**, Jahrg. 13, Nr. 46.
[4] — — Ueber Schaumorgane und die bakteriellen Schleimhautemphyseme. Sitzungsber. der Kais. Akad. d. Wissensch. in Wien, mathem.-naturw. Klasse, Bd. 110, Abt. 3, Juni **1901**.
Howard, Acute fibrinopurulent cerebrospinalmeningitis, Gascysts of the cerebrum due to the bacillus aërogenes capsulatus. Bull. of the Johns Hopkins Hospital, Vol. 10, 66, **1899**.
Hueter, Die allgemeine Chirurgie, Leipzig **1873**.
Ivar Nielsen, Ein Stück moderner Bakteriologie aus dem 12 Jahrhundert. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 7, 267, **1890**.
Kamen, Zur Aetiologie der Gasphlegmone. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 35, 554, **1904**.
Kerry, Ueber einen neuen pathogenen anaëroben Bacillus. Oesterr. Zeitschr. f. wissensch. Veterinärkunde, Bd. 5, H. 2 u. 3, **1894**.
Kitt, Besprechung der Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben v. Hiblers. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, H. 24/25, S. 803, **1909**.
Klebs, Allgemeine Pathologie, Bd. 1, **1869**.
[1] Klein, Ueber einen pathogenen anaëroben Darmbacillus. Bacillus enteritidis sporogenes. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 18, 737, **1895**.
[2] — Ein Beitrag zur Bakteriologie der Leichenverwesung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 25, 278, **1899**.
[3] — Ein neuer Bacillus des malignen Oedems. Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 186, **1891**.
[4] — Die Morphologie und Biologie des Bac. enteritidis sporogenes etc. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 25, 773, **1899**.
[5] — Ein weiterer Beitrag über den anaëroben pathogenen Bac. enteritidis sporogenes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, S. 113 u. 577, **1897**.
[6] — Zur Kenntnis und Differentialdiagnose einiger Anaërobier. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 29, 991, **1901**.
Külbs, Ueber die postmortalen Veränderungen in sterilen, normalen Geweben, sowie über den Einfluß von Mikroorganismen auf dieselben. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 26, 411, **1905**.
Lecène & Legros, Un cas de gangrène gazeuse aiguë mortelle. Compt. rend. de la soc. de Biol. de Paris, **1901**, p. 680.
Lehmann & Neumann, Atlas und Grundriß der Bakteriologie, II. Teil, S. 497, 5. Auflage, **1912**. Lehmanns med. Handatlanten, Bd. 10.
Liborius, Beiträge zur Kenntnis des Sauerstoffbedürfnisses der Bakterien. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 1, 158, **1886**.
Lindenthal, Bakteriologische Befunde bei Tympania uteri. Wien. klin. Wochenschr., **1897**, S. 1109.
Lüderitz, Zur Kenntnis der anaëroben Bakterien. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, S. 141, **1889**.
Markoff, Vergleichende bakteriologische und serologische Studien über Rauschbrand und Pseudorauschbrand. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 60, Heft 3/4, S. 188, **1911**.
Menge & Kroenig, Die Bakteriologie des weiblichen Genitalkanales. II. Teil, S. 89, 167, 313, Leipzig **1897**.
Muscatello, Per la etiologia della cancrena progessiva emfisematica. Arch. per le scienze med., Vol. 20, 357, **1896**.
Nicholls, zit. nach Stolz, Brit. med. journ., **1897**, Vol. 2, 1844.
Novy, Ein neuer anaërober Bacillus des malignen Oedems. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 209, **1894**.
Page, Canada Lancet, Mai **1900**, zit. nach Stolz.
Pratt & Fulton, Report of cases, in wich the bacillus aërogenes capsulatus was found. Bost. med. and surg. journ., **1900**, June 7.
Pirogoff, Grundzüge der allgemeinen Kriegschirurgie, **1864**.
Rendu & Rist, Etude clinique et bacteriologique des trois cas de pleuresie putride. Bull. et mem. de la soc. med. des hôp., **1899**, p. 133.
Reuling & Herring, Bull. of the John Hopkins Hospital, Vol. 10, 62, **1899**, zit. nach Stolz.
Sanfelice, Untersuchungen über anaërobe Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 339, **1893**.

[1] Schattenfroh & Grassberger, Ueber Buttersäurebacillen und ihre Beziehungen zur Gasphlegmone. Münch. med. Wochenschr., Jg. 47, 1900, Nr. 30, S. 1032, Nr. 31, S. 1077.
[2] — — Die Beziehungen der unbeweglichen Buttersäurebacillen zur Rauschbrandaffektion. Münch. med. Wochenschr., Jg. 47, 1900, Nr. 50, S. 1733.
[3] — — Neue Beiträge zur Kenntnis der Buttersäuregärungserreger und ihrer Beziehungen zum Rauschbrand. Münch. med. Wochenschr., Jg. 48, 1901, Nr. 2, S. 50.
[4] — — Ueber Buttersäuregärung. III. Abhandlung. Arch. f. Hyg., Bd. 48, Heft 1, 1903.
[5] — — Ueber Buttersäuregärung. IV. Abhandlung. Arch. f. Hyg., Bd. 60, 1906.
[6] — — Das Rauschbrandgift. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforsch. von Kraus & Levaditi, Bd. 1, 161, 1908.
Stolz, Die Gasphlegmone des Menschen. Bruns Beiträge zur klin. Chirurg., Bd. 33, S. 72, 1902.
Uffenheimer, Ein neuer gaserregender Bacillus (Bacillus aërogenes aërophilus, agilis nov. spec.). Zieglers Beiträge. Bd. 31, 383, 1902.
Welch & Flexrer, Observations concerning the bacillus aërogenes capsulatus Journ. of exp. med., 1896, p. 5.
Welch & Nuttall, A gas-producing bacillus capable of rapid development in the blood-vessels after death. Bull. of the John Hopkins Hospital, Vol. 3, p. 81, 1892.
Westenhoeffer, Ueber Schaumorgane und Gangrène foudroyante. Virch. Arch., Bd. 168, S. 185, 1902.
Wicklein, Drei Fälle von Gasgangrän. Virch. Arch., Bd. 125, S. 75, 1891.
Williams, The bacillus aërogenes capsulatus in a case of suppurative pyelitis. Bull. of the John Hopkins Hospital, Vol. 7, p. 66, 1896.

XVII.

Der Bacillus botulinus und der Botulismus.

Von

Prof. Dr. **van Ermengem**
in Gent (Belgien).

Mit 8 Figuren im Text.

Mit dem Namen Botulismus bezeichnen wir eine Vergiftung, die durch die Produkte der Gärungstätigkeit eines Mikroben, des Bacillus botulinus, verursacht wird.

Die in dieser Weise definierte Erkrankung unterscheidet sich vollkommen sowohl mit Bezug auf die spezifischen Veränderungen, welche der Erreger in den Nahrungsmitteln hervorruft, wie im Hinblick auf die durch die Krankheit im Tierkörper bedingten Läsionen und ihr charakteristisches Symptomenbild von jenen Fleischvergiftungen, die unter gastro-intestinalen Erscheinungen verlaufen und mit dem Botulismus oft verwechselt worden sind.

Nicht alle Autoren sind geneigt, den unter dem Namen Botulismus zusammengefaßten Symptomenkomplex als eine selbständige Krankheitsform anzuerkennen: so vertreten z. B. Lewin und Guillery die Ansicht, daß der Botulismus nosologisch keinen unabhängigen Krankheitsprozeß darstellt.

Die letztgenannten Autoren nehmen an, daß die Erscheinungen der Ophthalmoplegie, welche das Symptomenbild des Botulismus beherrschen, durch wenigstens zwei verschiedene toxische Substanzen hervorgerufen werden, von welchen die eine auf die nervösen Zentralorgane einwirkt und die Fälle bedingt, die lediglich Ptosis und Paralysen der äußeren motorischen Augenmuskeln ohne Spur einer Mydriasis oder Paralyse der Akkommodation zeigen, während die andere toxische Substanz die peripheren Nerven beeinflußt und die klinischen Formen zustande bringt, bei welchen namentlich die internen Ophthalmoplegien zutage treten.

Als Stütze für ihre Ansicht führen die Autoren einen Versuch an, bei dem es gelungen war, durch Einträufelung eines warm bereiteten Extraktes von botuligenem Fleische in das Auge eine sofortige Erweiterung der Pupille herbeizuführen. Dieser vereinzelt gebliebenen Beobachtung kommt aber die Bedeutung nicht zu, die ihr Lewin und Guillery beilegen. Es handelt sich um sehr wenig schwere Erscheinungen (Mydriasis und Akkommodationsparalyse mit Trockenheit der Kehle), die schon nach einer halben Stunde erschienen waren und höchstens 24 Stunden anhielten. Das verwendete Fleisch stammte von einem Truthahn, und Seelye, der den Fall beobachtet hat, ist der Meinung, daß die Krankheitserscheinungen einem Gifte der Atropinreihe zuzuschreiben seien, welches von einer Solance herrühre, deren Früchte das Tier gefressen hatte. Die kalt bereiteten Extrakte von Nahrungsmitteln, die typischen Botulismus verursachten, hatten in den Versuchen von Cohn, de Visscher, van Ermengem u. a. keine derartige Wirkung gezeigt, und wie wir noch später sehen werden, sind wir nicht imstande, mittels solcher Substanzen Wirkungen auf die Regenbogenhaut zu erzielen, die sich mit denjenigen vergleichen lassen, welche durch die Gifte der Atropinreihe bedingt werden. Die pathologisch-histologischen Unter-

suchungen, welche an den nervösen Zentralorganen, namentlich bei dem experimentellen Botulismus in so vollständiger Weise haben ausgeführt werden können, ergaben zur Evidenz, daß das Botulismusgift die auf dem Boden des dritten und vierten Ventrikels befindlichen Nervenkerne alteriert, und zwar durch sofortige oder allmähliche Beeinflussung der zelligen Elemente.

LEWIN & GUILLERY geben jedoch zu, daß die Krankheitserscheinungen oft den Charakter einer progressiven Ophthalmoplegie zentralen Ursprungs annehmen können, welcher sich später bulbäre Symptome anschließen.

Diese Autoren waren aber noch im Jahre 1905 der Meinung, daß die in den Nervenzentren der vergifteten Tiere aufgefundenen Veränderungen nichts anderes als „Kunstprodukte" darstellen, gleichwie sie die Ansicht vertraten, daß das mittels des Bacillus botulinus bereitete antitoxische Serum ein „Phantasieprodukt" darstellt, das jeder realen Grundlage entbehrt. Nach ihnen sind es einzig und allein „metabolische Gifte", welche die charakteristischen Erscheinungen des Botulismus auslösen; sie entstehen aus der Zersetzung toter albuminoider Substanzen und können sich sogar infolge Ueberanstrengung auch im lebenden Tierkörper bilden.

Demgegenüber muß jedoch betont werden, daß ein unvoreingenommenes Studium des Botulismus mit zwingender Notwendigkeit zu dem Schlusse führen muß, daß es in der Pathologie wenige Symptomenkomplexe gibt, die schärfer umgrenzt sind und auf Grund klinischer, ätiologischer und pathogenetischer Momente besser dazu angetan wären, als eine selbständige Krankheitsform anerkannt zu werden, wie der Botulismus.

Wir geben aber zu, daß gewisse Symptome des Botulismus, namentlich diejenigen seitens der Augen, auch bei bestimmten Formen von Fleischvergiftungen angetroffen werden können, welche einen anderen Ursprung und ein anderes Symptomenbild aufweisen. Schon vor längerer Zeit wurden gewisse Fälle beschrieben, die mit gastro-intestinalen Erscheinungen, Exanthemen, Störungen der allgemeinen Sensibilität, fieberhaften Zuständen usw. einhergingen und wo neben diesen prädominierenden Symptomen, wenn auch von nur kurzer Dauer und wenig ausgesprochen, Mydriasis, Ptosis, Amaurosis usw. bestanden. So verhielt es sich z. B. in den Epidemien von Andelfingen, Kloten, in Camp d'Avord etc. (cf. SIGG, SÜTER usw.).

In ätiologischer Beziehung sind diese Fälle, bei welchen vielleicht noch Mischinfektionen eine Rolle spielen, keineswegs aufgeklärt.

Geschichtliches.

Unter dem Namen **Botulismus** oder **Allantiasis** wurden zuerst Krankheitserscheinungen zusammengefaßt, welche durch den Genuß gewisser, im württembergischen Schwaben und in den benachbarten Bezirken Bayerns und Badens hergestellten Würste, Blut- und Leberwürste, etc. verursacht worden waren. Diese klassische Form des Botulismus, deren klinisches Bild von den derzeitigen Autoren, wie KERNER, SCHLOSSBERGER, WEISS, MÜLLER u. a. festgelegt wurde, ist später nur selten zur Beobachtung gelangt und kein einziger von den in den letzten 15 Jahren vorgekommenen Fällen ist bakteriologisch untersucht worden (LAUK, PELZL, BYLSMA, HINZE etc.).

Trotzdem muß es als durchaus berechtigt erscheinen, diese frühern, durch Genuß von Blutwürsten verursachten Fälle auf das gleiche bakterielle Agens zurückführen, wie die neuerlich beobachteten Krankheiten, die ein gleiches Symptomenbild aufwiesen und die durch andere Nahrungsmittel bedingt wurden, in welchen der Bacillus botulinus nachgewiesen werden konnte. Die Erscheinungen des Botulismus sind so einheitlicher und prägnanter Natur, daß zur Erkennung der Krankheit die bloße klinische Beobachtung genügt.

Neben den eigentlichen Wurstvergiftungen kann der Botulismus durch Genuß von Schinken hervorgerufen werden. Solche Fälle wurden von HAUFF, ROTH, UHLRICH, GROENOUW, DE VISSCHER, RUGE

u. a. beobachtet, und dreimal ist in den verdächtigen Fleischwaren die Anwesenheit des spezifischen Mikroorganismus nachgewiesen worden (van Ermengem, Römer).

Aehnliche Krankheitserscheinungen wurden auch durch Genuß von Fleischkonserven in Büchsen (Dumesnil, Barker), von Wildpret- und Entenpastete (Quincke, Cohn), von Fleischkäse (Scheby-Buch) und von gefüllten Gänsen (Guttmann) usw. hervorgerufen.

Gewisse Fälle von **Ichthyosismus**, die durch den Genuß von geräuchertem oder gesalzenem Fisch verursacht werden, bieten eine auffallende Aehnlichkeit mit den typischen Formen des Botulismus dar, wie z. B. die Fälle, welche von Reicz, Schreiber, Hirschfeld, Alexander, David, Tschernyschew usw. beschrieben und auf Genuß von gepökelten oder geräucherten Heringen oder auch von einfach gesottenem Fisch zurückgeführt worden sind. Gelegentlich eines Falles von neuroparalytischem Ichthyosismus war es Madsen gelungen, in einer in der Salzlake konservierten Makrele den Bacillus botulinus festzustellen.

In Rußland, wo während der Fastenzeit große Mengen gesalzener Stör, Sterlet und Lachs genossen werden, ist die botulinische Form des Ichthyosismus häufig anzutreffen und in der Literatur, namentlich seit den Arbeiten von v. Arep, Arustamoff, N. Schmidt, Smolensky u. a., gut bekannt. Bis jetzt aber war es in keinem Falle gelungen, in den verdächtigen Fischen spezifische Mikroorganismen aufzufinden. Wyssokowitsch hat dabei bloß das Vorkommen von anaëroben, dem malignen Oedembacillus ähnlichen Bakterien konstatieren können, und Arustamoff fand darin gewöhnliche Aërobier, wie Colibacillen.

Wie es scheint, kann auch durch Genuß von Krustentieren, wie Krebse (Böhm, Fischer) und von Weichtieren, wie Austern (Feilchenfelt, Brosch), ein wohlcharakterisierter, in einigen Fällen sogar tödlich verlaufender Botulismus bedingt werden (cf. Springfeld und van Ermengem).

Endlich sind durch den Genuß von vegetabilischen Nahrungsmitteln Krankheitserscheinungen verursacht worden, die vollkommen jenen Formen gleichen, welche nach Genuß von Würsten, Schinken, Fischen usw. entstehen. So wurde im Jahre 1905 in Darmstadt durch Genuß eines Salates von weißen Bohnen, die in Büchsen konserviert waren, eine Reihe sehr schwerer Erkrankungen an Botulismus beobachtet. In den betreffenden Konservenbüchsen war Gärung mit Gasbildung eingetreten, und zwar unter dem Einfluß eines anaëroben Mikroorganismus, der mit dem Bac. botulinus nahe verwandt, wenn auch nicht identisch ist (Landmann, Gaffky).

Es ist also festgestellt, daß durch den Genuß verschiedener Nahrungsmittel Krankheitserscheinungen hervorgerufen werden können, die sich in keiner Weise von denjenigen, die durch das „Wurstgift" bedingt sind, unterscheiden. Es ist daher nicht angängig, Natur und Herkunft eines Nahrungsmittels, in welchem ein solches Gift sich gebildet hat, zur Bezeichnung der von diesem Gifte verursachten Erkrankung heranzuziehen.

Aus diesem Grunde hat van Ermengem schon im Jahre 1895 vorgeschlagen, sich nicht mehr an den etymologisch beschränkten Sinn des Ausdrucks „Botulismus" zu halten, sondern diese Bezeichnung

auf alle jene pathologischen Zustände auszudehnen, die durch den Genuß irgendeines tierischen oder vegetabilischen Nahrungsmittels herbeigeführt werden, sobald nur diese Prozesse das charakteristische, leicht erkennbare klinische Bild der Erkrankung darbieten, die schon lange in Deutschland unter dem Namen „Wurstvergiftung" bekannt ist.

Eigenschaften der botuligenen Nahrungsmittel.

Die Nahrungsmittel, welche imstande sind, Botulismus hervorzurufen, besitzen gewisse gemeinsame Eigenschaften, die erwähnt zu werden verdienen.

Gewöhnlich handelt es sich um Produkte, die erst lange Zeit nach ihrer Herstellung, nach Wochen oder Monaten konsumiert werden. Bald sind es Büchsenkonserven, aus welchen die Luft zwecks Sterilisierung entfernt worden ist, bald handelt es sich um eingepökeltes Fleisch oder Pasteten, die mit einer dicken Fettschicht bedeckt sind, oder auch um große, von einer festen Hülle umgebene Blutwürste. Durch diese Herstellungs- und Konservierungsart werden die Bedingungen für das Wachstum und die Gärungstätigkeit der Anaërobier geschaffen. Außerdem wird das Wachstum ausgesprochen anaërober Mikroorganismen, wie es der Bac. botulinus ist, durch Symbiose mit gewöhnlichen aëroben Saprophyten begünstigt, welche im verarbeiteten Fleische vorkommen können, und zwar selbst dann, wenn das Fleisch einem längeren Kochen unterzogen sein sollte. Diese Rolle können auch Fäulnisbakterien übernehmen, wenn sie in die Nahrungsmittel eingedrungen sind. Im übrigen wissen wir, daß die tierischen und pflanzlichen Gewebe, gleichviel ob in rohem oder gekochtem Zustande, falls sie nur nicht zu alt sind, energisch reduzierende Eigenschaften besitzen und den gelösten Sauerstoff zu absorbieren vermögen. Unter solchen Umständen ist es leicht begreiflich, daß Schinken, Fische usw. in der Salzlake Nährmedien darstellen können, die auch strengsten Anaërobiern zusagen, trotzdem die Luft aus dem Substrat nicht entfernt worden ist (TAROZZI, HARRAS, LIEFMANN, HATA, WROZEK u. a.).

Andererseits ist es bekannt, daß die äußeren Schichten von gewissen botuligenen Nahrungsmitteln, wie Schinken, Würste usw. sich öfters als unschädlich erwiesen haben (SCHRÖTER, KAATZER, RÖMER, VAN ERMENGEM u. a.), während andere, in der Tiefe gelegene, begrenzte Partien eine äußerst schädliche Wirkung entfalteten. Man hat auch im Verlaufe einer Botulismusepidemie beobachten können, daß solche Nahrungsmittel, die als Konserven genossen, Vergiftungen hervorgerufen hatten, bei ihrer Konsumierung im frischen Zustande absolut unschädlich waren (HUSEMANN), und daß nur gewisse Blutwürste, gewisse Teile desselben Tieres krankheitserregend wirkten. (Vgl. weiter unten die Epidemie von Ellezelles.)

Schließlich ist noch die Beobachtung anzuführen, daß es gelungen ist, solche Nahrungsmittel, welche Botulismuserscheinungen verursacht hatten, durch leichtes Erwärmen ihrer Giftigkeit zu berauben (N. SCHMIDT, LANDMANN usw.).

Alle diese Tatsachen sind leicht dadurch zu erklären, daß der Bac. botulinus im Gegensatz zu den infektiösen Mikroorganismen,

die in die Gewebe des lebenden Tieres einzudringen vermögen, als Saprophyt sich nur lokal da ansiedelt und vermehrt, wo er die für seine anaërobe Entwickelung notwendigen Bedingungen findet, und daß andererseits die von ihm gebildeten Toxine sehr wenig wärmebeständig sind, indem sie durch Erhitzen auf ca. 70° sicher zerstört werden.

Endlich weiß man, daß Nahrungsmittel, welche Botulismus verursacht haben, sehr oft keine Fäulniserscheinungen darbieten. Gewöhnlich enthalten sie nur Spuren von unschädlichen Ptomainen (Hoppe-Seyler, Ehrenberg, van Ermengem) und sie sind häufig vollkommen frei von Fäulnismikroorganismen gefunden worden (N. Schmidt, Nauwerck u. a.). Hingegen zeigen sie fast immer einen speziellen Geruch, der an ranzige Butter erinnert. — In der Tat wissen wir, daß der Bac. botulinus nicht zu den Erregern der fauligen Gärung gezählt werden darf, und daß solche künstliche Nährmedien, in welchen er gewachsen ist, einen ausgesprochenen buttersäureähnlichen Beigeruch aufweisen.

Klinisches.

Wenn das klinische Bild ein ausgesprochenes und vollständiges ist, so bietet die Diagnose des Botulismus keinerlei Schwierigkeiten. Indessen sind in der Literatur seit etwa 20 Jahren nur eine kleine Anzahl von Fällen beschrieben worden.

Vielleicht aber ist das Vorkommen des Botulismus gar kein so seltenes, wie es den Anschein hat, und trifft man die Krankheit hauptsächlich unter dem Bilde solcher okulären Störungen an, die die Ophthalmologen angeblich oft zu beobachten Gelegenheit haben.

Das klinische Bild des Botulismus setzt sich hauptsächlich aus neuroparalytischen Störungen zentralen Ursprungs zusammen. Diese Prozesse finden ihren Ausdruck in gewissen Aenderungen der Sekretionsverhältnisse des Verdauungstractus und in den symmetrischen, generalisierten oder lokalisierten motorischen Paralysen, die durch Läsionen bedingt werden, welche in den Ganglienzellen der Bulbärkerne und des Rückenmarkes ihren Sitz haben.

Aus diesem Verhalten erklären sich sämtliche Krankheitserscheinungen des Botulismus: das Aussetzen oder die Steigerung der Speichelsekretion, die Absonderung eines oft sehr dicken Schleimes aus Mund, Pharynx usw., die interne oder externe, mehr oder weniger vollständige Ophthalmoplegie und in ihrem Gefolge Akkommodationsparalyse, Mydriasis, Diplopie, Strabismus internus, Nystagmus, Unbeweglichkeit des Auges. Zu dem Krankheitsbilde gehören ferner: hartnäckige Konstipation mit gänzlicher Appetitlosigkeit, verringerte Diurese bis zu vollständiger Anurie, Dysphagie, die in totaler Aphagie übergehen kann, Prolapsus oder Parese der Zunge mit Dysarthrie, Aphonie, croupöses Husten, und endlich allgemeine Herabsetzung der willkürlichen Motilität, welche in gewissen Körperregionen stärker ausgesprochen sein kann, als in anderen (Hals, Rumpf, Glieder).

Zu diesem Symptomenkomplex treten in späteren Stadien noch bulbäre Erscheinungen hinzu: oberflächliche, beschleunigte Atmung, dyspnöische Anfälle, verlangsamter Puls usw., Fieber wird nie be-

obachtet. Störungen der allgemeinen Sensibilität, das Gefühl der Erstarrung, Jucken, schmerzhafte Muskelkrämpfe kommen nie vor. Exantheme fehlen. Endlich ist noch zu bemerken, daß das Sensorium bis zum Schlusse vollkommen frei bleibt.

Diese Erscheinungen treten gewöhnlich 12—24 Stunden, mitunter auch 36—48 Stunden nach Genuß der schädlichen Nahrungsmittel ein. Nur selten kommt es zu einem frühern Ausbruch. Ziemlich häufig geht den nervösen Störungen ein allgemeines Unwohlsein voraus, mit Schwindel, Erbrechen und Diarrhöe, welche Erscheinungen aber ziemlich rasch, spätestens in 2—3 Tagen, vorübergehen.

Gewöhnlich entwickeln sich die neuroparalytischen Störungen in progressiver Weise: Es tritt zunächst Amaurose auf, welche durch die mehr oder weniger vollständige Akkommodationsparese hervorgerufen wird und der sich öfters Ptosis, Mydriasis, Diplopie usw. hinzugesellen. Diese okulären Symptome sind hartnäckiger Natur; sie können Wochen, ja sogar Monate lang bestehen, ohne daß die geringste Läsion in der Netzhaut entdeckt werden kann. Später gehen sie wieder vollständig zurück.

Der Tod tritt in der ersten oder zweiten Woche ein, selten später. Die Mortalität ist in den schweren Fällen eine sehr hohe und erreicht 30—50 Proz. (MÜLLER, SENCKSPIEL, LEWIN, FISCHER).

Das klinische Bild des Botulismus kann kaum zu Verwechselungen Anlaß geben. Gewisse nervöse Erkrankungen, wie die Polyencephalitis, die asthenische bulbäre Paralyse und die verschiedenen toxischen Ophthalmoplegien haben mit dem Botulismus einige Symptome gemein, unterscheiden sich jedoch von ihm durch die andern Erscheinungen. Dasselbe kann von gewissen Intoxikationen gesagt werden, die durch pflanzliche Alkaloide (Atropin, Hyoscyamin, Hyoscin, Gelsemin), durch Ptomainbasen (Gadinin, Methylguanidin, Ethylendiamin cf. BRIEGER, BISCHOFF) oder auch durch gewisse Spirituosen, welche Methylalkohol enthalten, hervorgerufen werden (cf. LEWIN & GUILLERY, VON GROSZ, NATANSON).

Bei der Sektion der an Botulismus verstorbenen Personen findet man keine ausgesprochenen makroskopischen Veränderungen. Es werden dabei einzig Hyperämien der meisten Organe, der Hirnhäute, der Bronchien, der Lungen, des Darmes, der Leber, der Nieren usw. bemerkt, und hier und da kleine Hämorrhagien im Gehirn und im Rückenmarke. Aber auch diese Läsionen, die möglicherweise Ausdruck der mechanischen Störung der Atmung und des Blutkreislaufs darstellen, können in manchen Fällen fehlen.

Beim Menschen sind die durch den Botulismus hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Veränderungen nicht näher studiert worden. In 3 Fällen hat SOUCHAY die Anzeichen einer passiven Kongestion am Darm, an den Lungen, den Nieren und am Gehirn beobachtet, und einmal eine interstitielle Hepatitis festgestellt. VAN ERMENGEM hat in zwei Fällen eine entzündliche Infiltration des Magens und fettige Degeneration der Leber und der Nieren gesehen. Bei Ichthyosismus sind die Läsionen weder charakteristischer, noch konstanter als beim eigentlichen Botulismus. (SCHREIBER, VON ANREP und andere.)

Es unterliegt doch keinem Zweifel, daß das Botulismusgift beim Menschen schwere und ausgedehnte histologische Veränderungen verursacht, ähnlich denjenigen,

welche stets experimentell bei Tieren durch das Toxin des Bacillus botulinus erzeugt werden und die sich hauptsächlich in den Cerebrospinalzentren manifestieren. Bis jetzt aber sind derartige Untersuchungen an Organen von Menschen, die an Botulismus zugrunde gegangen sind, mit Hilfe der modernen Methoden nicht gemacht worden.

Aetiologie.

Die Aetiologie des Botulismus war lange Zeit in Dunkel gehüllt. Obwohl das charakteristische klinische Bild und die klar zutage tretende Spezifizität der Erkrankung von jeher aufgefallen waren, so ging doch die übereinstimmende Ansicht der Autoren dahin, daß es sich dabei um eine mehr oder weniger banale, durch Ptomaine oder Fäulnistoxine hervorgerufene Intoxikation handle. Man schrieb die pathogene Wirkung einem ziemlich genau bestimmten Ptomaïn, dem Ptomatropin, zu, das von Anrep & Jakowlew aus gesalzenen Fischen, die aus Rußland stammten, gewonnen worden war.

Manche Autoren vertraten auch die Ansicht, daß der Botulismus infektiöser Natur sei, obwohl es niemals gelungen war, in den Nahrungsmittel einen spezifischen Erreger nachzuweisen. (Nauwerck und andere.) Arustamoff hatte sogar als Erreger des neuro-paralytischen Ichthyosismus eine Coliart angeschuldigt, die er aus einem gesalzenen Stör züchtete und welche angeblich eine Infektion des Fisches verursacht hatte. Neulich hat Schneidemühl die Ansicht ausgesprochen, daß gewisse Formen des Puerperalfiebers (Geburtsparese) beim Rindvieh dem Bac. botulinus zuzuschreiben seien. Diese Auffassung muß aber als eine sehr gewagte betrachtet werden, da Bac. botulinus im Organismus der Rinder keine besseren Entwicklungsbedingungen findet als im Körper anderer Tiere.

A. Im Jahre 1895 wurde zum ersten Male nachgewiesen, daß die Fähigkeit gewisser tierischer oder pflanzlicher Stoffe, die Symptome des Botulismus hervorzurufen, auf der Wirkung eines bakteriellen Agens beruht. Der spezifische Erreger dieser Krankheit wurde von van Ermengem in einem Schinken entdeckt, dessen Genuß in Ellezelles (Hennegau) ca. 30 Fälle von Botulismus mit drei tödlichen Ausgängen verursacht hatte. Die Bacillen fanden sich in Form von Sporen in Häufchen gelagert im intermuskulären Bindegewebe; aber auch in der Milz und im Inhalt des Dickdarms einer der der Epidemie erlegenen Personen konnten sie in geringer Anzahl nachgewiesen werden. Neben dem Bac. botulinus und einigen anderen banalen Anaërobiern enthielt der Schinken auch spärliche gewöhnliche aërobe Bakterien und u. a. eine weiße Sarcina.

Der betreffende Schinken stammte von einem Tiere, welches bei der Fleischbeschau als gesund erklärt worden war und von dem das frische Fleisch ohne Nachteil genossen wurde. Ein zweiter Schinken des gleichen Tieres, der mit dem ersten in demselben Fasse eingesalzen war, wurde, obwohl zum Teil verdorben, fast gänzlich konsumiert, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen hervorzurufen; der mit dem Bac. botulinus behaftete Schinken befand sich im unteren Teil des Behälters, vollkommen in der Salzlake eingetaucht, der andere Schinken lag darüber und war nur teilweise von der Lake umgeben.

Der die Vergiftung verursachende Schinken war augenscheinlich nicht verdorben und verbreitete nur einen ausgesprochenen buttersäureähnlichen Geruch; hier und da war das Fleisch erweicht und verfärbt. Durch die chemische Untersuchung konnten nur geringe Mengen eines gewöhnlichen, wenig wirksamen Ptomaïns nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu der bis dahin bestehenden Meinung, daß Tiere für Botulismus unempfänglich sind (cf. MÜLLER, HUSEMANN u. a.) ergaben die mit dem Schinken von Ellezelles unternommenen Versuche sehr ausgesprochene positive Resultate.

Katzen, welchen der wässerige Extrakt des Schinkens subkutan injiziert wurde, zeigten sehr charakteristische Erscheinungen: Mydriasis, reichliche Absonderung eines dicken Schleimes aus Mund und Rachen, und daneben mannigfaltige partielle Paresen, die sich durch Prolaps der Zunge, Rauheit der Stimme oder vollständige Aphonie, Dysphagie, croupösen Husten, Retention des Harnes, der Faeces und der Galle und durch allgemeine Muskelschwäche geltend machten. Der Tod erfolgte innerhalb 4—8 Tagen.

Auch bei Tauben traten nach subkutaner Einverleibung des Extraktes nicht weniger stark ausgesprochene Erscheinungen auf: Parese der Flügel, vollständige Unbeweglichkeit, Erweiterung und Starrheit der Pupillen, Regurgitation von reichlichen grünlichen Massen. Bei Affen, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen, die sich alle für das Gift als besonders empfänglich zeigten, genügte eine geringe Menge des Extraktes, um in sehr kurzer Zeit den Tod unter den Erscheinungen verschiedenartiger lokaler oder generalisierter motorischer Paresen herbeizuführen.

Bei Verfütterung des Fleisches oder des Extraktes an Affen, Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse beobachtet man die gleichen Erscheinungen, wie bei subkutaner Injektion. Hingegen verhalten sich Katzen, Ratten, Hunde und Hühner gegenüber der Infektion auf dem Fütterungswege, wenn dabei auch sehr große Mengen verabreicht werden, fast vollkommen unempfänglich.

Sterilisiertes und mit Fett bedecktes, gehacktes Schweinefleisch, in welches einige Tropfen des Schinkenextraktes eingeführt wurden, zeigte dieselben pathogenen Eigenschaften wie der ursprüngliche giftige Schinken. Durch Porzellan filtriert und keimfrei gemacht hatte der Extrakt seine Toxizität bewahrt und löste nach der gleichen Latenzperiode dasselbe Krankheitsbild aus, wie das nicht filtrierte Gift oder das in der oben erwähnten Weise behandelte Fleisch.

Subkutane Injektionen in der Menge von 0,001 ccm pro Kilo Körpergewicht töteten Kaninchen innerhalb 24—48 Stunden. Da höchstens 0,5 Proz. des Verdampfungsrückstandes des durch Porzellan filtrierten Fleischextraktes organischer Natur sein kann, so ist daraus zu schließen, daß die tödliche Dosis für den erwachsenen Menschen von 70 kg Körpergewicht höchstens 0,00035 ccm betragen würde, angenommen, daß die Empfindlichkeit des Menschen für das unter die Haut eingeführte Gift dieselbe ist wie beim Kaninchen.

Die durch den Schinken von Ellezelles hervorgerufenen Krankheitserscheinungen sollen nach VAN ERMENGEM auf der Wirkung einer im Schinken enthaltenen toxischen Substanz beruhen und nicht etwa auf der Anwesenheit von infektiösen Mikroorganismen, die aus dem Fleisch des betreffenden Tieres stammten. Als Stütze für diese Ansicht führt VAN ERMENGEM eine Reihe von Argumenten an. Zunächst beruft er sich auf die Tatsache, daß die Organe, das Blut und die Körperflüssigkeiten der Versuchstiere, wenn die Untersuchung bald nach dem Tode vorgenommen wird, bakterienfrei gefunden werden. Weiterhin spreche für seine Auffassung der Umstand, daß Uebertragungsversuche stets

mißlingen, und namentlich die Tatsache, daß die Schinkenextrakte sogar bei Verabreichung höchster Dosen unwirksam sich erweisen, wenn sie der Einwirkung der Luft und des Lichtes ausgesetzt worden sind, trotzdem sie noch unzählige lebende Sporen des Bac. botulinus enthalten, die in vitro Produkte bilden, welche schon in geringen Mengen typische toxische Erscheinungen auszulösen vermögen.

Alle diese Beobachtungen über die toxischen Eigenschaften des Schinkens von Ellezelles führten VAN ERMENGEM zu der Ansicht, daß der Botulismus eine exogene Intoxikation und keine Toxiinfektion sei. Diese Ansicht wurde durch seine Untersuchungen über die Toxine des Mikroorganismus, den er aus dem betreffenden Fleische, sowie aus den Organen einer der Personen, die bei der Epidemie von Ellezelles gestorben war, gezüchtet hatte, bestätigt. Aus diesen Untersuchungen geht klar hervor, daß der Bac. botulinus ein pathogener Saprophyt ist, dem jede Virulenz abgeht und der sich im tierischen Organismus nicht vermehren kann.

VAN ERMENGEM vertritt die Ansicht, daß die in den Schinkenextrakten enthaltenen Gifte in ihrem chemischen Aufbau gewissen Toxinen, wie z. B. dem Tetanus- oder Diphtherietoxin, sehr nahe stehen. Die Labilität des Toxins bei Anwesenheit von Luft und unter Einwirkung des Lichtes; seine geringe Resistenz gegenüber höheren Temperaturen; seine langsame Dialysierung, seine Unlöslichkeit in Alkohol, Aether und Chloroform; der Umstand, daß es durch Alkalien sowie durch Gold- und Platinchlorid rasch zerstört wird; die Beständigkeit des durch neutrale Salze, Gerbstoff, Bleiacetat, Zinkchlorid usw. gewonnenen Fällungsprodukte, alles das beweist seine nahe Verwandtschaft mit den Bakterientoxinen.

B. Die Epidemie von Ellezelles hat einige Jahre später ihr Gegenstück in Deutschland gefunden. Im Jahre 1900 untersuchte RÖMER im Laboratorium von GAFFKY einen Schinken, dessen Genuß bei 4 Personen einer Ortschaft des Bezirks Alsfeld mehr oder weniger schwere Erscheinungen des Botulismus, hauptsächlich ophthalmoplegischer Natur, hervorgerufen hatte. Der Schinken stammte von einem gesunden Tiere und die Salzlake, in welcher derselbe eingelegt war, zeigte sehr intensive Gasbildung und verbreitete einen ausgesprochenen buttersäureähnlichen Geruch. In bestimmten tieferen Schichten war das Fleisch erweicht und grünlich-grau verfärbt. Mehrere Personen, die im Aussehen und Farbe normal beschaffene Teile des Schinkens konsumiert hatten, blieben gesund.

RÖMER fand in denjenigen Partien des Fleisches, die verändert erschienen, spärliche, dem Bac. botulinus ähnliche Mikroorganismen und zahlreiche eiförmige Sporen. Daneben wurden auch gewöhnliche Bakterien konstatiert, wie Kokken und subtilisähnliche Bakterien. Dieser Befund führte RÖMER in Uebereinstimmung mit VAN ERMENGEM zu der Ansicht, daß diesen Aerobiern insofern Bedeutung zukommt, als sie das Wachstum der anaëroben spezifischen Bacillen begünstigen. Weiterhin gelangte RÖMER auf Grund morphologischer und biologischer Studien zu dem Schlusse, daß der Bacillus von Alsfeld dieselben kulturellen und pathogenen Merkmale besitzt wie der in Ellezelles aufgefundene Mikroorganismus, daß er sich im Tierkörper nicht vermehrt und daß seine pathogene Wirkung lediglich auf den von ihm während seines Wachstums in die Nahrungsmittel abgeschiedenen und dort sich aufspeichernden Toxinen beruht.

C. Diese durch die ersten bakteriologischen Untersuchungen zutage geförderten Resultate, haben anläßlich einer sehr schweren Epidemie, welche im Jahre 1904 in Darmstadt beobachtet wurde, volle Bestätigung erfahren. 24 Personen hatten einen Salat konsumiert, der aus einer 3 Monate vorher in einer Kochschule hergestellten

Büchsenkonserve von weißen Bohnen bereitet war. 21 Personen erkrankten 24—36 Stunden nach der verhängnisvollen Mahlzeit und 11 davon starben im Laufe von 4—5 Tagen. Die Mortalität betrug also 52 Proz.

Die Krankheitserscheinungen, die bei den ergriffenen Personen beobachtet wurden und die FISCHER genau beschrieben hat, stimmten vollkommen mit den Symptomen überein, welche in der Epidemie von Ellezelles zur Wahrnehmung gelangten. Es fanden sich dabei alle von VAN ERMENGEM angegebenen neuropathischen Störungen und sogar die Hypersekretion des Speichels, der croupöse Husten usw. fehlten nicht. Einzig die Mydriasis war viel weniger stark ausgesprochen.

Auch in diesem Falle besaß das schädliche Nahrungsmittel, welches allerdings vegetabilischer Natur war, einen stark ausgesprochenen buttersäureähnlichen Geruch und befand sich im Zustande gasbildender Gärung (GAFFKY). Eine Person, welche die Konserve in gesottenem Zustande genossen hatte, blieb vollkommen verschont, während eine andere Person, welche die Konserve konsumierte, nachdem dieselbe nur kurze Zeit erwärmt worden war, unter leichten, erst spät auftretenden Erscheinungen erkrankte, denen sie allerdings schließlich erlag (FISCHER).

Aus den Ueberresten dieser Konserve konnten LANDMANN sowie GAFFKY einen anaëroben Bacillus züchten, der eine evidente Aehnlichkeit mit dem Bac. botulinus von VAN ERMENGEM besaß. Die Identität dieses letzteren Mikroben mit dem Bacillus von Darmstadt betrachtet KEMPNER insofern als völlig erwiesen, als es LANDMANN gelungen sein soll, Tiere gegen die toxischen Produkte des Bacillus von Darmstadt durch ein antitoxisches Serum zu schützen, das KEMPNER mittels des Bacillus von Ellezelles gewonnen hatte.

Diesen drei Beobachtungen von Botulismusepidemien, die zur Entdeckung des spezifischen Mikroorganismus geführt haben, können wir zwei neue hinzufügen, die bis jetzt noch nicht veröffentlicht worden sind.

D. Im Jahre 1901 traten bei 3 Personen einer Familie in Orö (Dänemark) Krankheitserscheinungen auf, die sich vornehmlich durch ophthalmoplegische Störungen (Mydriasis, Ptosis, Akkommodationsparalyse), durch Trockenheit der Schleimhäute der Verdauungsorgane, durch hartnäckige Obstipation sowie durch allgemeine Muskelschwäche kennzeichneten. Eine Person starb innerhalb 24 Stunden. Die erkrankten Personen hatten eine Makrele genossen, die in einer mit Essig und Lorbeerblättern bereiteten Salzlake konserviert war. Der Fisch, der von MADSEN 4—5 Wochen nach der Verarbeitung untersucht wurde, besaß einen intensiven buttersäureähnlichen Geruch und enthielt spärliche anaërobe Mikroorganismen. Nach Filtrierung der Salzlake durch Porzellan erhielt MADSEN ein toxisches Produkt, dessen giftige Wirkung durch ein von FORSSMAN mittels des Bacillus von Ellezelles hergestelltes antitoxisches Serum neutralisiert werden konnte.

E. Endlich wurden in Iseghem (Westflandern) im Jahre 1906 bei 8 Personen einer Familie, welche 12 Mitglieder zählte, Augenstörungen (Paralyse des Ciliarmuskels, des Schließmuskels der Regenbogenhaut und des Rectus externus, Ptosis) beobachtet und daneben Dysphagie und Trockenheit der Kehle, rauhe Stimme, hartnäckige Obstipation und Dysurie, bei Fehlen von Fieber und von Appetit-

störungen. Sämtliche befallenen Personen genasen innerhalb einiger Wochen.

Diese Krankheitserscheinungen waren durch Genuß eines Schinkens bedingt, der weder schlechten Geschmack, noch abnormen Geruch besaß und von welchem vorher mehrmals Teile in Zwischenräumen von mehreren Tagen ohne Nachteil konsumiert worden waren. Van Ermengem konnte die beiden Schinken untersuchen, den einen noch in der Lake, den anderen bereits angeschnitten. Beide hatten zwar ein normales Aussehen, verbreiteten aber einen unangenehmen, mehr oder weniger ranzigen Geruch. An einigen Stellen in der Nähe des Knochens war das Fleisch braunrot verfärbt und von schleimiger Beschaffenheit. Aus diesen Partien wurden ziemlich spärliche anaërobe Bacillen isoliert, welche sich in ihrem mikroskopischen und kulturellen Verhalten als dem Bacillus von Ellezelles sehr nahestehend erwiesen. Sie verflüssigten jedoch die Traubenzuckergelatine viel langsamer als jener und ferner bildeten sie bedeutend weniger wirksames Toxin.

Morphologische und kulturelle Eigenschaften des Bacillus botulinus.

Zwischen den einzelnen Stämmen des Bac. botulinus bestehen mit Bezug auf die kulturellen und biologischen Eigenschaften gewisse Unterschiede. Diese Unterschiede beweisen, daß innerhalb der Art eine gewisse Variabilität herrscht, die jedoch nicht über die Grenzen hinausgeht, die bei anderen zahlreichen Bakterienarten beobachtet wird. Deshalb glauben wir mit Gaffky, Leuchs u. a. annehmen zu dürfen, daß alle bisher bekannten Rassen des Bac. botulinus eine einzige Art darstellen, welche durch die unten zu beschreibenden Merkmale genügend gekennzeichnet ist.

Die anaëroben Erreger des Botulismus sind große, 4—6 μ lange und 0,9—1,2 μ breite Bacillen, mit etwas abgerundeten Enden; sie sind ziemlich oft zu zweien gelagert und bilden mitunter mehr oder weniger lange Fäden (Fig. 1).

Im hängenden Tropfen bei Zutritt von Luft zeigen die Bacillen eine geringe Beweglichkeit. Sie besitzen mehrere feine peritriche Geißeln (4—8).

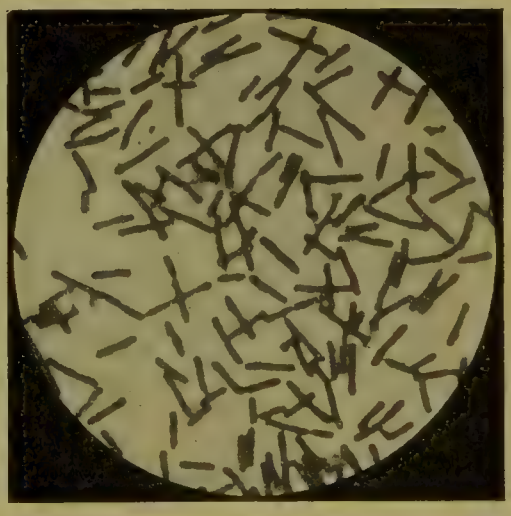


Fig. 1. Bac. botulinus. 8-tägige Kultur in Zuckergelatine. × 1000.

Die Bacillen färben sich nach Gram. Bei der Entfärbung mittels Alkohol muß jedoch sorgfältig verfahren werden.

In den verschiedenen sauerstofffreien Nährmedien und bei Temperaturen von 20—35° bilden sie endständige eiförmige Sporen. Man sieht aber auch Clostridium- oder Spindelformen mit zentraler Spore (Fig. 2).

Auf den unter Wasserstoff gehaltenen Traubenzuckergelatineplatten zeigen die jungen Kolonien ein charakteristisches Aussehen. Sie sind kreisrund, durchsichtig, leicht gelblich gefärbt und bestehen aus größeren, in beständiger Bewegung befindlichen Körperchen. Die

Kolonien sind von einer schmalen Verflüssigungszone umgeben. Mit der Zeit werden sie bräunlich, undurchsichtig und weisen einen Saum feiner dornähnlicher Ausläufer auf. In älteren Kulturen erscheint der Rand der Kolonien verschiedenartig gezackt, mit mehr oder weniger verzweigten Ausläufern.

Stichkulturen in Traubenzuckeragar oder in zuckerhaltiger Gelatine zeigen reichliche Gasbildung. Dadurch wird der Nährboden, in welchem das Wachstum erst in einer Tiefe von 2—3 cm erfolgt,

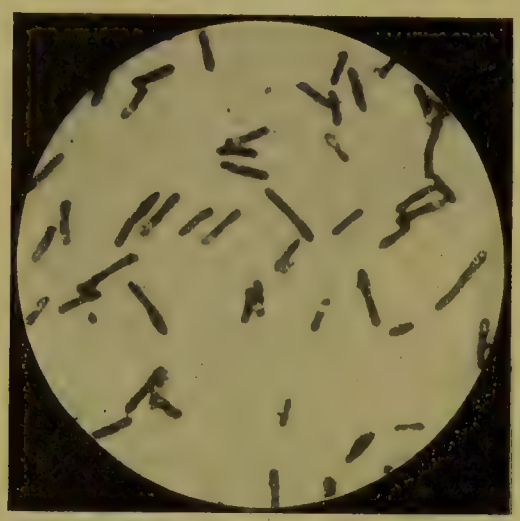


Fig. 2.

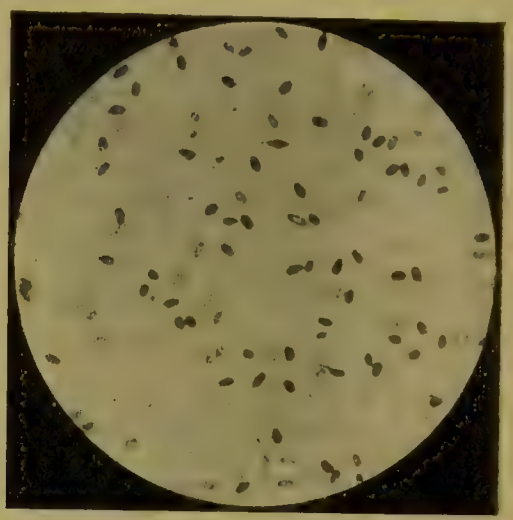


Fig. 3.

Fig. 2. Bac. botulinus. Desgl. Bacillen mit Sporen. ×1000.
Fig. 3. Bac. botulinus. Desgl. freie Sporen. ×1000.

in der ganzen Länge der Agarsäule zerrissen und zerklüftet. Die Gelatine wird vollständig verflüssigt und zeigt Schaumbildung. Zugleich bilden sich große weißliche Flocken, welche zu Boden sinken, während die verflüssigte Gelatine klar bleibt.

Sauerstofffreie Traubenzuckerbouillon wird durch das Wachstum des Bac. botulinus zuerst getrübt, später tritt Klärung ein. Wie bei allen anderen traubenzuckerhaltigen Nährmedien findet auch in mit Traubenzucker versetzten Fleischnährböden die Ausscheidung reichlicher Mengen verschiedener Gase statt, unter anderen von H, CH_4, CO_2.

In der Milch wächst der Bac. botulinus auch unter strengen anaëroben Verhältnissen nur sehr spärlich. Die Milch wird dabei nicht verändert und nicht koaguliert.

Im Gegensatz dazu hat v. HIBLER gefunden, daß die drei von ihm untersuchten Stämme des Bac. botulinus, namentlich der Stamm von Ellezelles (aus der Sammlung KRAL), der Bacillus von Darmstadt und eine dritte aus Fleisch gezüchtete Art, welche von SACHS-MÜCKE studiert wurde, das Kasein oft unter energischer Vergärung der Milch ausfällten oder sogar peptonisierten. Die von v. HIBLER untersuchten Stämme weichen jedoch in ihren Charakteren von dem von VAN ERMENGEM und später auch von anderen Autoren (cf. LEUCHS) beschriebenen Bac. botulinus wesentlich ab. Es scheint, daß die Stämme, welche v. HIBLER in Händen hatte, durch fortgesetzte Züchtung auf nicht zusagenden Nährmedien ihre typischen Eigenschaften in gewissem Umfang verloren hatten. Das geht aus ihrer geringen Toxizität hervor, indem selbst massive Dosen von 1 ccm nicht genügten, um Kaninchen bei subkutaner Impfung sicher zu töten.

In luftfreier, mit Milchzucker oder Rohrzucker statt Dextrose versetzter Bouillon findet nur mäßiges Wachstum statt; auch tritt keine Gärung ein.

Zur Erzielung eines üppigen Wachstums und gut wirksamer toxischer Produkte empfiehlt VAN ERMENGEM einen Nährboden, welcher aus fein gehacktem Fleisch und Wasser zu gleichen Teilen besteht, mit Zusatz von 2 Proz. Traubenzucker, 1 Proz. Pepton und 1 Proz. Kochsalz. Der Nährboden muß nach erfolgter leichter Alkalisierung mit einer dichten Schicht Fett oder flüssiger Vaseline bedeckt werden. Läßt man den Nährboden gut auskochen und kühlt ihn vor der Impfung rasch ab, so kann die Gärung bei einer Temperatur von 20 bis 25° C wochenlang anhalten.

In Bouillon, Gelatine, Agar oder im Fleisch, denen Traubenzucker nicht beigegeben ist, bleibt das Wachstum des Bac. botulinus ein spärliches, und zwar auch dann, wenn die Luft sorgfältig entfernt wurde. Es treten dabei Involutionsformen auf, die Sporenbildung bleibt aus und der Bacillus stirbt rasch ab. Im übrigen sind solche Kulturen fast atoxisch.

VAN ERMENGEM hat üppige toxische Kulturen bei anaërober Züchtung in traubenzuckerfreien Nährmedien erzielt, die aus Kalbsleber oder gesottenen Miesmuscheln bereitet waren. Ziemlich gute Kulturen ergaben sich auch bei Benutzung eines ausschließlich vegetabilischen Nährbodens, wie Brei aus grünen Erbsen oder Kartoffeln, dem Pepton und Kochsalz beigegeben waren. Wird zu diesem Substrat 2 Proz. Traubenzucker hinzugefügt, so ist die Gärung eine viel intensivere.

Zufolge einer mündlichen Mitteilung an LEUCHS ist es GAFFKY ebenfalls gelungen, den Bacillus von Darmstadt in Bohnenbrei zu züchten, wobei eine starke Gärung beobachtet wurde.

In traubenzuckerhaltigen und peptonfreien Nährmedien, wie die Substrate von PETERMANN, MAASSEN, USCHINSKY, PROSKAUER und BECK usw., die sich für die Züchtung der Diphtheriebacillen, der Tuberkelbacillen und nach Entfernung der Luft sogar für Kulturen des Tetanusbacillus eignen, tritt kein Wachstum des Bac. botulinus ein.

Sämtliche Nährmedien, in welchen reichliche, gärende, normale Kulturen entstehen, verbreiten einen durchdringenden buttersäureähnlichen Geruch, der indessen nicht födit ist, wie derjenige mancher anaëroben Kulturen.

Biologie des Bac. botulinus.

Der Erreger des Botulismus ist ein obligater Anaërobier, der sich bei Anwesenheit auch nur von Spuren von freiem Sauerstoff nicht vermehren kann.

Um in den gewöhnlichen Nährböden eine üppige Entwickelung und die Bildung sehr toxischer Produkte zu erzielen, muß ein Verfahren eingeleitet werden, welches es erlaubt, die strengste Anaërobiose herbeizuführen. Dazu gehört die Anwesenheit von Traubenzucker im Nährböden, die gänzliche Verdrängung der Luft durch Wasserstoff, die Neutralisierung der infolge der Gärung sich reichlich bildenden Säuren, die beständige Entfernung der durch die Gärung erzeugten Gase. Selbstverständlich müssen noch dabei die Verhältnisse der Temperatur und die der Reaktion der Nährböden optimale sein.

In traubenzuckerfreien Nährböden, welche mit reduzierenden Substanzen, wie Lackmus, Natriumindigo, Natriumformiat usw., versetzt sind, oder die einfach luftleer gemacht wurden, gedeiht der Bac. botulinus schlecht und bildet nur wenig Toxin. Es scheint, daß ein gewisses Verhältnis besteht zwischen der Menge des vergärten Traubenzuckers und der des gebildeten Toxins. Jedenfalls ist die Reichlichkeit und die Persistenz der Gasbildung ein sicheres Zeichen für die mehr oder weniger starke Giftigkeit der Kulturen.

Trotz ihrer Sauerstoffeindlichkeit können die Botulismusbakterien auch unter aëroben Verhältnissen zu üppiger Entwickelung gebracht werden, wenn man sie in Symbiose mit gewissen aëroben Arten, wie z. B. mit den weißen Sarcinen, die VAN ERMENGEM im Schinken von Ellezelles gefunden hatte, züchtet, oder auch in Gemeinschaft mit Subtilisbacillen, eine Symbiose, welche von RÖMER beobachtet wurde. Die Toxinbildung erfolgt dabei in gleicher Weise wie in den Reinkulturen. Dieselben Verhältnisse treffen wir auch beim Tetanusbacillus (cf. DE BRAND). VAN ERMENGEM hat ein noch einfacheres Verfahren angegeben, um Kulturen des Bac. botulinus bei Zutritt von Luft zu erzielen. Er benutzt dazu einen frisch bereiteten Brei aus Schweinefleisch, Kalbsleber oder aus Leguminosen.

TAROZZI ist es auch gelungen, den Bac. botulinus unter scheinbar aëroben Verhältnissen zur Entwickelung zu bringen: er züchtete die Bacillen in Bouillonröhrchen, welche ein Stück frische, aseptisch entnommene Leber oder Niere von Meerschweinchen enthielten. HARRAS hat nachgewiesen, daß ähnliche Resultate erzielt werden können, wenn man zerriebene und kurze Zeit gekochte tierische Gewebe oder Kartoffeln als Nährsubstrat benutzt. Vorbedingung ist, daß die Nährböden noch ziemlich frisch sind. Die zahlreichen Versuche von WROZEK und von v. HIBLER haben diese Angaben bestätigt. Diese Fähigkeit der anaëroben Bakterien, sich bei Gegenwart von mehr oder weniger frischen, tierischen oder pflanzlichen Geweben auch unter aëroben Verhältnissen reichlich zu vermehren, beruht zweifellos auf der Eigenschaft solcher Gewebe, den freien oder gelösten Sauerstoff energisch zu absorbieren.

Das Temperaturoptimum für das Wachstum des Bac. botulinus liegt nach VAN ERMENGEM bei 25—30°. Bei dieser Temperatur bildet der Bacillus reichlich Sporen und stark toxische Produkte.

In traubenzuckerhaltigen Nährmedien und bei Temperaturen über 30° ist die Gärung viel weniger intensiv.

Bei 37—38,5° erfolgt in traubenzuckerhaltigen Nährmedien sehr langsame Entwickelung unter Bildung von äußerst langen, dünnen, stellenweise verdickten sporenfreien Fäden, die bald in Involutionsformen übergehen und nur geringe Mengen Toxin produzieren (Fig. 4).

Die Reaktion der Nährböden übt sowohl auf das Wachstum der Bacillen wie auf die Toxinbildung einen gewissen Einfluß aus. Dieses Verhalten ist jedoch verschieden angegeben worden. Nach VAN ERMENGEM kann der Stamm von Ellezelles auf Nährböden von deutlich saurer Reaktion nicht gedeihen. Ein gewisser Alkalinitätsgrad wirkt nach ihm günstig, indem dadurch das Gärungsvermögen und die Bildung wirksamer Toxine angeregt werden.

Andererseits hat Leuchs gefunden, daß der Stamm von Ellezelles in neutraler Bouillon sehr toxische Produkte liefert, während Forssman sogar die Ansicht vertritt, daß eine leicht saure Reaktion für das Wachstum günstig ist. Nach Tchitchkine & Leuchs ist nicht neutralisiertes, mit 1 Proz. Traubenzucker, 1 Proz. Pepton, 0,5 Proz. Kochsalz und etwas Natriumkarbonat versetztes Schweinefleisch der beste Nährboden für den Bac. botulinus. Forssman zieht Schaffleisch vor.

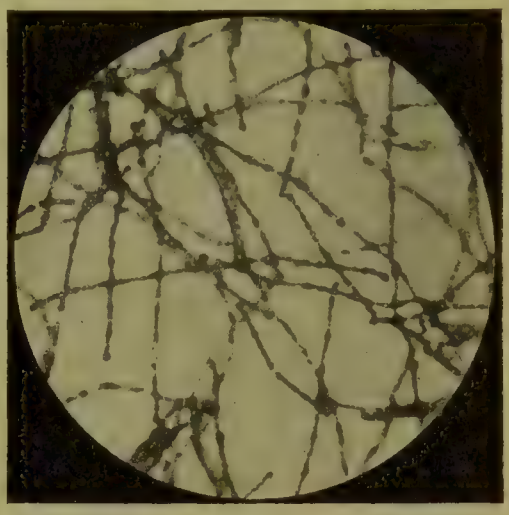


Fig. 4. Bac. botulismus. Bouillonkultur 48 Stunden alt, bei 38,5°. Involutionsformen. ×1000.

Van Ermengem hat den schädlichen Einfluß nachgewiesen, welchen ein Ueberschuß von Kochsalz auf das Wachstum des Bac. botulinus ausübt. Bouillonkulturen, welche 2 Proz. Kochsalz enthalten, werden nicht getrübt und Fleischnährböden mit einem Gehalt von 5—6 Proz. Kochsalz zeigen kein Wachstum. Hingegen sollen nach Forssman kleinere Mengen Kochsalz — 0,6—1 Proz. — das Gärungsvermögen der Kulturen erhöhen.

Jedenfalls sind genügend konzentrierte Salzlaken, wie sie gewöhnlich hergestellt werden, imstande, Krankheitserscheinungen zu verhüten, welche durch zufällige Anwesenheit des Bac. botulinus in einem Nahrungsmittel verursacht werden können.

Die Sporen des Bac. botulinus scheinen weniger resistent zu sein, als die der anderen anaëroben pathogenen Mikroorganismen. Kulturen, welche reichlich Sporen enthalten, werden durch eine Erwärmung auf 85° nach einer Viertelstunde und durch eine solche auf 80° nach einer halben Stunde sicher abgetötet. Dasselbe Resultat erhält man durch 24-stündige Einwirkung von 5-proz. Phenol.

In alten Kulturen behalten die Sporen ihre Keimungsfähigkeit ziemlich lange bei, trotz der ausgesprochen sauren Reaktion des Nährbodens. In zugeschmolzenen Röhrchen aufbewahrt und vor Luft und Licht geschützt, sind die Kulturen noch nach Monaten, ja nach einem Jahre und noch länger überimpfbar.

Hier und da geschieht es, daß die Bakterien plötzlich ihre Vermehrungsfähigkeit verlieren. Um dies zu verhüten, empfiehlt van Ermengem die Ueberimpfung alle 4—6 Wochen vorzunehmen und dazu die dicken Beläge zu benutzen, welche sich am Boden des Röhrchens in der verflüssigten Gelatine ansammeln. Die für die Impfung der Kulturen bestimmten Nährböden müssen gekocht und rasch abgekühlt werden. Van Ermengem hat nachweisen können, daß die in Traubenzuckeragar bei 37° gezüchteten Bacillen am schnellsten absterben. Forssman empfiehlt, die Nährböden von Zeit zu Zeit zu wechseln, so z. B. von Traubenzuckerbouillonkulturen Gelatinekulturen anzulegen usw.

Pathogene Eigenschaften.

Sowohl die Kulturen des Bac. botulinus wie die keimfreien Filtrate rufen bei zahlreichen Tierarten ähnliche pathologische Erscheinungen hervor, wie sie bei diesen Tieren durch jene Nahrungsmittel erzeugt werden, die beim Menschen das Krankheitsbild des Botulismus auslösen.

Die Wirksamkeit der Kulturprodukte ist aber eine sehr verschiedene und wechselt je nach den Lebensbedingungen, unter welchen sich die Bacillen befinden, und der Natur der einzelnen Stämme. So sind nach LEUCHS die Produkte des von LANDMANN & GAFFKY aus einer Bohnenkonserve gezüchteten Bacillus weniger wirksam als die Toxine der aus dem Schinken von Ellezelles gewonnenen Kultur. VAN ERMENGEM hat gefunden, daß der Stamm, welcher aus der Milz einer in der Epidemie von Ellezelles verstorbenen Person gezüchtet wurde, bedeutend toxischer war, als die direkt von dem Schinken isolierten Mikroben.

Die Bacillen, die die kleine Epidemie von Iseghem verursacht hatten, blieben trotz zahlreicher Kulturpassagen auf günstigsten Nährböden viel weniger wirksam als diejenigen von Ellezelles.

Trotz dieser schwankenden Giftigkeit der verschiedenen, unter gleichen Bedingungen gehaltenen Stämme — eine Variabilität, die übrigens bei allen toxigenen Bakterienarten häufig angetroffen wird — bleibt das durch die einzelnen Erreger hervorgerufene Krankheitsbild stets ein konstantes.

Die nachstehend wiedergegebene Symptomatologie kennzeichnet jene Form, welche bei Tieren beobachtet worden ist, die mit Kulturprodukten mittlerer Wirksamkeit des Bacillus von Ellezelles behandelt wurden.

A. Subkutane Impfung. 0,0003—0,001 ccm einer Traubenzuckerbouillonkultur töten Kaninchen bei subkutaner Impfung innerhalb 36—48 Stunden unter den Erscheinungen einer allgemeinen oder lokalen, mehr oder weniger ausgesprochenen motorischen Paralyse. Diese Erscheinungen treten häufig plötzlich auf, manchmal aber erst nach 3—4 Tagen und gehen dem Tode einige Stunden voran. Die Tiere atmen dabei rasch und stöhnend, fallen bald um und sterben nach einer Viertelstunde unter klonischen Krämpfen und unter lautem gellenden Aufschreien.

Hier und da kommt es vor, daß die Paralyse nur gewisse Muskelgruppen befällt. Die Tiere halten den Kopf seitlich gesenkt, die vordern Extremitäten sind gestreckt, die hintern am Bauch angezogen. In dieser Lage verharren die Tiere unbeweglich bis zum Tode (Fig. 5).

In anderen Fällen sind nur die Hinterbeine paralysiert und das Tier schleppt sich mühsam auf den vorderen Extremitäten fort, die Schnauze aufwärts gerichtet. Ferner beobachtet man dabei reichliche Speichelabsonderung, Pupillenerweiterung mit Schlaffheit des dritten Lides, Exophthalmus, Aphonie, vollständige Anorexie mit Harn- und Kotretention.

Meerschweinchen zeigen fast die gleichen Krankheitserscheinungen. Da diese Tiere für das Botulismusgift besonders empfänglich sind, so genügen schon Mengen von 0,0001—0,00005 ccm, um eine oft vollständige Paralyse sämtlicher Muskeln hervorzurufen, so daß

der Körper des Tieres gänzlich erschlafft erscheint. Die Tiere sind unbeweglich, halten die Pfoten gestreckt liegen stimmlos auf dem Bauche. Die Atmung ist zuerst rasch und oberflächlich, später wird sie langsamer. Unter Einziehung der Interkostalräume treten dyspnöische Anfälle auf. Die Tiere sterben innerhalb 18—24—36 Stunden. Bei Verwendung kleinerer Kulturmengen gehen die Tiere erst innerhalb 3—4 Tagen ein. Manchmal widerstehen die Tiere noch länger und in solchen Fällen beobachtet man verschiedene par-

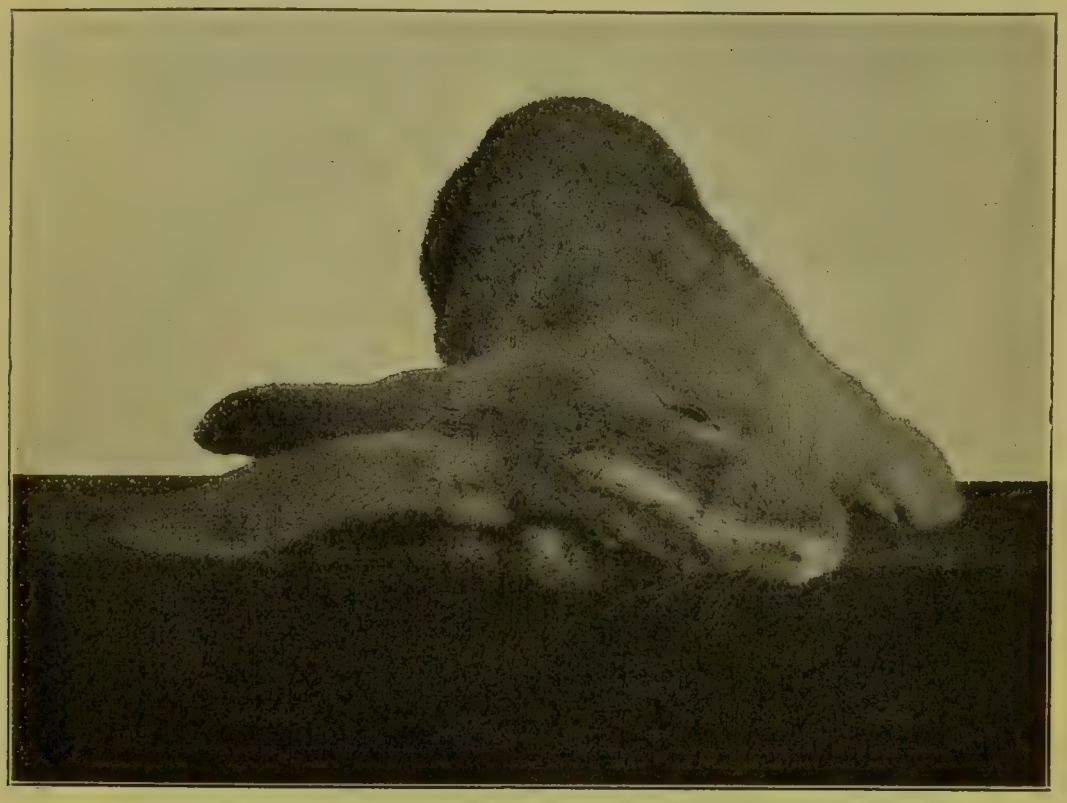


Fig. 5.

tielle Paralysen, so z. B. die Lähmung eines einzelnen Gliedes, der Hinterbeine usw., Prolaps des Penis, der wochenlang bestehen kann.

Die Entspannung der Muskulatur, namentlich der Bauchmuskeln, die beim Anfassen der kranken Tiere fühlbar wird, bietet öfters das erste Zeichen der Krankheit (Madsen). Dieses Symptom ist sehr auffällig.

Die Empfänglichkeit der Mäuse für das Toxin ist eine äußerst hohe. Minimalste Dosen genügen, um bei subkutaner Verimpfung den Tod der Tiere unter Erscheinung der Paralyse der Hinterbeine herbeizuführen.

Bei kleinen Affen (Rhesus) ruft die Einspritzung von 0,01 bis 0,001 ccm Kultur einen sehr charakteristischen Symptomenkomplex hervor: starke Erweiterung der Pupillen, die öfters absolut unbeweglich sind, Ptosis der beiden Lider mit Starrheit des Blickes, reichliche Absonderung eines dicken graulichen Schleimes aus Nase und Mund, wodurch Husten- und Erstickungsanfälle ausgelöst werden, vollständige Aphagie, Dyspnoë und Tod innerhalb 24—36 Stunden (Fig. 6).

OSSIPOFF glaubt aber festgestellt zu haben, daß Affen gegen die subkutane Impfung, sowie gegen eine Intoxikation auf dem Fütterungswege verhältnismäßig resistent sind. Kulturprodukte, welche Meerschweinchen von der Subcutis aus in Dosen von 0,001 ccm in 2—3 Tagen töten, bleiben für Macacus Rhesus auch in Mengen von 0,01—0,02 pro kg Körpergewicht ohne Wirkung. Nach RÖMER & STEIN ist aber diese kleine Affenart ebenso empfänglich wie die

Fig. 6.

von VAN ERMENGEM untersuchten Tiere, und die Makaken erkranken bei subkutaner Einverleibung von 0,0001 ccm einer alten Kultur unter sehr schweren Erscheinungen.

Katzen eignen sich in besonderer Weise für die experimentelle Intoxikation. Bei diesen Tieren ruft die subkutane Einspritzung von Botulinuskulturen neuroparalytische Krankheitserscheinungen hervor, welche geradezu als pathognomisch bezeichnet werden können: äußerst starke Mydriasis, mit mehr oder weniger vollständiger Unbeweglichkeit des Schließmuskels der Regenbogenhaut, vollständige Erschlaffung des dritten Lides mit Starrheit des Auges, Aphonie, Aphagie, starker Prolaps der Zunge, der wochenlang bestehen kann, reichliche Absonderung eines dicken Schleimes aus Mund und Rachen,

croupöser Husten, Harn- und Kotverhaltung, allgemeine Erschlaffung der willkürlichen Muskeln. Je nach der Dosis tritt der Tod mehr oder weniger rasch ein. Nach Einverleibung von massiven Dosen — 5—10 ccm — beobachtet man eine Latenzperiode von 6—12-stündiger Dauer. Der Tod tritt unter Kollaps und unter den Erscheinungen einer allgemeinen Paralyse, von Mydriasis usw., in 16—24 Stunden ein. Der Prolaps der Zunge ist dabei wenig ausgesprochen

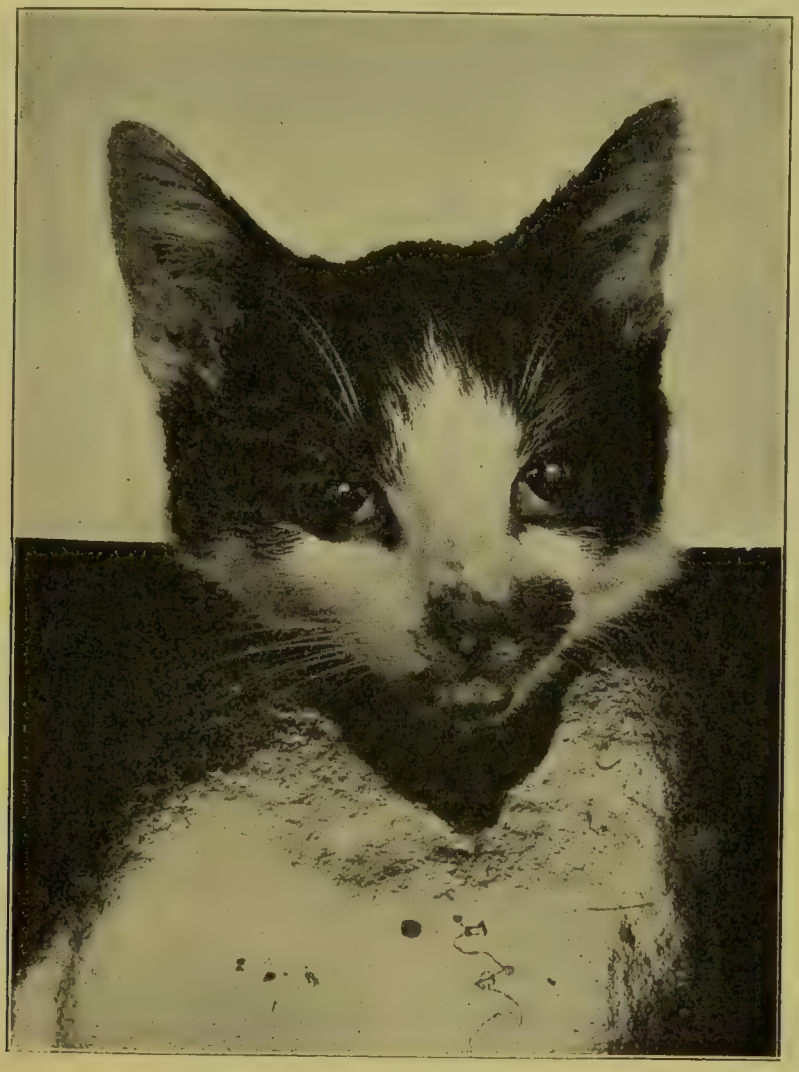


Fig. 7.

oder fehlt gänzlich. Mengen von 0,1—1 ccm Toxin rufen einen charakteristischen Symptomenkomplex hervor: äußerst starke Mydriasis, Zungenprolaps, Schleimabsonderung aus der Mundhöhle, die bis zum Tode, d. h. während 6—8 Tagen, anhält. Bei Verabreichung von 0,01 ccm Kultur sind die Krankheitserscheinungen entweder nur vorübergehende, oder das Tier stirbt unter Kachexie nach Wochen, ja sogar erst nach Monaten. (Fig. 7.)

Weiße Ratten sind für die subkutane Impfung wenig empfänglich. Hunde und Hühner können enorme Mengen von Kulturprodukten vertragen. Bei einem Hunde hatte die Einspritzung von 10—30 ccm nur Fieber, Abmagerung und die Bildung eines Abszesses verursacht.

Tauben erkrankten nach Einverleibung von 0,1—0,5 ccm in die Brustmuskulatur unter typischen Symptomen: mehr oder weniger vollständige Paralyse der Flügelmuskel, komplette Ptosis, Regurgitation von reichlichen Mengen einer grünlichen Flüssigkeit. Die Tiere halten die Federn gesträubt und sind vollständig unbeweglich. Der Tod tritt nach mehreren Tagen ein (Fig. 8).

Frösche und Fische (Karpfen) scheinen sich gegenüber der subkutanen Impfung gänzlich refraktär zu verhalten; auch können

Fig. 8.

sie in einem Wasser leben, welchem große Mengen sehr wirksamer Kulturen beigemischt sind.

B. Intraperitoneale Impfung. Die nach intraperitonealer Impfung auftretenden Symptome unterscheiden sich nur wenig von dem bei subkutaner Injektion beobachteten Krankheitsbilde. Nach VAN ERMENGEM können Meerschweinchen und Kaninchen bei intraperitonealer Einführung des Giftes etwas größere Dosen vertragen. FORSSMAN wies nach, daß dabei die Erscheinungen der Dyspnoë vorherrschen, daß sie früher eintreten und durch geringere Giftmengen hervorgerufen werden. Das gleiche hat er bei intrapleuraler und intrapulmonaler Injektion beobachtet. FORSSMAN glaubt, daß bei diesem Intoxikationsmodus das Toxin auf die Nervenendigungen des Zwerchfelles wirkt. Es ist aber auch möglich, daß das Gift längs der Nervenbahnen direkt zu den nervösen Zentren fortgeleitet wird, wie es MAYER & RANSON, MORAX & MARIE, LICHTWITZ u. a. für das Tetanustoxin angenommen haben.

Die Beobachtungen von LEUCHS scheinen für diese Auffassung zu sprechen. LEUCHS konnte nämlich feststellen, daß die subkutane Impfung in eine Extremität bei Meerschweinchen oder Kaninchen

eine Parese des entsprechenden Gliedes hervorruft, die früher auftritt, als die allgemeinen neuro-paralytischen Erscheinungen.

C. Intrakranielle Impfung. Nach Einführung von Kulturprodukten unter die Dura treten die Krankheitserscheinungen nicht rascher auf, als bei einer Inokulation auf anderem Wege; auch die zu ihrer Auslösung erforderlichen Giftmengen bleiben die gleichen.

Nach Forssman gilt dasselbe auch von den intracerebralen Injektionen; von diesem Standpunkte aus verhält sich also das Toxin des Bac. botulinus anders, als das Tetanusgift, welches bei intracerebraler Einspritzung intensiver und rascher wirkt, als bei anderen Einführungsarten. (Borrel & Roux u. a.)

D. Intravenöse Impfung. Kaninchen, welchen 0,001 ccm oder noch kleinere Mengen in die Ohrvene injiziert werden, sterben innerhalb 18—24 Stunden unter den gewöhnlichen Erscheinungen der Parese. Massive Dosen von 0,1—0,5 ccm töten die Tiere in 8—15 Stunden unter Symptomen der vollständigen Parese und unter Auftreten von dispnoischen Anfällen, welche plötzlich nach 6—8 Stunden beginnen und nur kurze Zeit dem Tode vorangehen.

Hunde, welche 5—10 ccm Kulturfiltrat intravenös erhalten hatten, zeigten keine schwere Erkrankung; sie blieben mehrere Tage apathisch und magerten stark ab.

Ziegen und Pferde, die zur Herstellung eines antitoxischen Serums verwendet werden, sind für die intravenöse und subkutane Intoxikation sehr empfänglich. Bei einer Ziege, welche 30 kg wog, sah Kempner den Tod nach subkutaner Einverleibung von 0,03 ccm unter Fiebererscheinung und starker Abmagerung eintreten.

E. Intraokuläre Impfung. Beim Kaninchen hatte die Einspritzung des Extraktes des Schinkens von Ellezelles oder von Kulturprodukten in die vordere Kammer des einen Auges das Auftreten der ophthalmoplegischen Erscheinungen (Mydriasis, Ptosis des dritten Lides usw.) weder beschleunigt, noch intensiver gestaltet. Diese Erscheinungen machten sich zur gleichen Zeit auch in dem anderen nicht infizierten Auge geltend und zeigten den gewöhnlichen Verlauf (van Ermengem).

Wiederholte Eintröpfelungen der genannten Substanzen in das Auge blieben ohne Wirkung. Bei mit Toxin behandelten Katzen, welche eine sehr stark dilatierte Pupille aufweisen, vermag das in den Conjunctivalsack eingeführte Eserin eine deutliche Kontraktion der Regenbogenhaut hervorzurufen. Aus dieser Tatsache kann der Schluß gezogen werden, daß die mydriatischen Eigenschaften des Botulinusgiftes nicht auf einer direkten peripheren Wirkung beruht, wie sie von den Atropingiften behauptet wird.

F. Intoxikation auf dem Fütterungswege (Ingestion). Die direkte Einführung der Kulturprodukte des Bac. botulinus in den Magen ruft bei gewissen Tierarten die gleichen charakteristischen Krankheitserscheinungen hervor, wie sie bei den anderen Intoxikationsverfahren beobachtet werden. Die Mengen des Giftes müssen aber bedeutend größere sein. Der auffallende Unterschied im Verhalten des Botulinusgiftes gegenüber der Mehrzahl der anderen Toxine, einschließlich des Schlangengiftes, welche alle vom Magen aus unwirksam bleiben, muß ganz besonders hervorgehoben werden.

Affen, Meerschweinchen und Mäuse sind für die Intoxikation auf diesem Wege besonders empfänglich. Ein mit 1—2 Tropfen Kulturflüssigkeit angefeuchtetes Stückchen Brot genügt, um Meerschweinchen in 24—36 Stunden unter ausgesprochenen paretischen Erscheinungen zu töten. In den Versuchen von VAN ERMENGEM sind kleine Affen (Rhesus) nach Verfütterung minimaler Mengen des Giftes in 24—34 Stunden eingegangen und sie boten dabei die gleichen Symptome dar, welche nach der subkutanen Verimpfung des Extraktes vom Schinken von Ellezelles beobachtet wurden.

Bei Kaninchen tritt der Tod nur nach Einführung von großen Dosen des Giftes (5—10 ccm) mittels Schlundsonde ein. Oefters können die Tiere noch wochenlang am Leben bleiben.

Katzen, welche gegenüber der subkutanen Einverleibung des Toxins auch bei Verwendung verhältnismäßig geringer Mengen sehr empfänglich sind, können enorme Mengen Kultur oder giftiges Schweinefleisch per os aufnehmen, ohne zu erliegen. Nach mehrtägiger Verfütterung toxigenen Fleisches in Mengen von mehreren hundert Gramm zeigen sie vorübergehende paretische Erscheinungen, wie Mydriasis, Zungenprolaps, allgemeine Muskelschwäche, welchen Diarrhöe, Erbrechen usw. vorangehen. Mitunter tritt der Tod unter Erscheinungen von Marasmus ein.

Der Hund, die Ratte und das Huhn endlich können ohne Schaden enorme Mengen der mit der Nahrung aufgenommenen Kultur vertragen und zeigen dabei selten andere Erscheinungen, als Diarrhöe, Erbrechen und Abmagerung.

FORSSMAN hat beobachtet, daß die direkte Einführung des Giftes in das Coecum oder in den Dickdarm, bei Vermeidung der Passage durch den Magen oder den Dünndarm, bei Kaninchen nur wenig wirksam ist. Bei diesem Einverleibungsmodus vertragen die Tiere ohne Nachteil Giftmengen, welche das 1000- bis 2000-fache jener Dosis darstellen, die bei subkutaner Einverleibung tödlich ist. FORSSMAN nimmt an, daß das Toxin infolge einer Art Fällung oder Bindung durch gewisse Stoffwechselprodukte des Darmes unwirksam gemacht wird; jedenfalls wird aber das Gift nicht zerstört oder neutralisiert.

Die bei gewissen Tierarten nach Ingestion der botuligenen Substanzen in ausgesprochener Weise beobachtete Giftwirkung ist in dieser Beziehung dem Verhalten des auf die gleiche Weise eingeführten Ricins an die Seite zu stellen (EHRLICH). Dort wie hier muß es wohl die besondere Resistenz des Giftes sein, wodurch es befähigt wird, der Einwirkung der verschiedenen Enzyme, namentlich des Pepsins und des Trypsins, zu widerstehen. Diese Enzyme zerstören das Tetanustoxin und gewisse Schlangengifte, bleiben aber auf das Ricin ohne Einfluß (JACOBY).

Pathologische Anatomie.

Die Tiere, welche der subkutanen Einverleibung des Botulismusgiftes erlegen sind, zeigen, auch bei Anwendung sehr hoher Dosen, keine anderen lokalen Läsionen, als etwa einige Blutextravasate. Ist der Tod rasch erfolgt, so findet man selbst in den inneren Organen (Leber, Milz und Nieren) keine auffälligen makroskopischen Veränderungen. Bei erst später eintretendem Tode werden deutliche Hyperämien und sogar Anzeichen von Nekrose, sowie eine vorgeschrittene fettige Degeneration der genannten Organe nur selten vermißt (cf. KOMOTSKY).

Wenn der Tod durch Aufnahme des Giftes per os verursacht worden ist, so sind häufig schwere gastro-intestinale Läsionen, wie

Hyperämien, Erweichung der Darmwände, oberflächliche Nekrosen und hämorrhagische Herde in Magen, Darm usw. vorhanden.

Die histologische Untersuchung der inneren Organe ergibt stets das Vorhandensein schwerer Veränderungen, und zwar unabhängig von dem Wege, auf welchem die Intoxikation erfolgt ist. Man findet Hyperämie der meisten parenchymatösen Organe, Gefäßerweiterungen in der Leber, den Nieren, im Magen, im Darm und in den cerebrospinalen Organen, die öfters von Blutextravasaten mit Infiltrationen leukocytären Ursprungs begleitet werden. Sind die Tiere im kachektischen Zustande eingegangen, so beobachtet man sehr intensive celluläre Degeneration, namentlich in der Leber, den Nieren usw. In der quergestreiften Muskulatur des Herzens können die Anzeichen der Degeneration schon 16 Stunden nach der Impfung ausgesprochene sein (VAN DER STRICHT).

Das Botulinusgift übt auf zahlreiche celluläre Elemente eine deutliche und frühzeitig eintretende Wirkung aus; es ruft in den Endothelien, in den sekretorischen Zellen der Leber und der Nieren, in den quergestreiften Muskelfasern usw. eine trübe, körnige, fettige Degeneration hervor. Ferner beeinflußt es in elektiver Weise die sekretorischen Zellen der Speicheldrüsen, welche deutliche Merkmale einer mukösen Degeneration aufweisen, sowie die Zellen des zentralen Nervengewebes, namentlich der grauen Substanz der Vorderhörner des Rückenmarkes und der Kerne des verlängerten Markes und der Brücke (Ursprungskerne der Augennerven, des Hypoglossus, des Glosso-Pharyngeus, des Vagus usw.). Im Gehirn sind diese Läsionen fast nicht zu bemerken und fehlen vollständig in den Hirn- und Spinalnerven.

Die schweren Läsionen der höheren Zellelemente in gewissen Körperregionen, der Zerfall, die Chromatolyse und endlich die Zerstörung der NISSLschen Körperchen sind zuerst von MARINESCO beobachtet worden. Diese Befunde wurden später von KEMPNER und POLLACK, von OSSIPOFF, RÖMER und STEIN u. a. bestätigt und erklären in eindeutiger Weise den ganzen neuro-paralytischen Symptomkomplex des Botulismus.

Bei Kaninchen, Affen und Katzen, welche mit dem wässerigen Extrakt des Schinkens von Ellezelles oder mit Kulturprodukten des Bac. botulinus behandelt worden waren, betrafen die von MARINESCO beobachteten Läsionen zugleich die Nervenzellen und deren Ausläufer, die Gliazellen und die Gefäße. Diese pathologisch-anatomischen Vorgänge zeigen drei sukzessive aneinander sich anschließende Entwickelungsstadien. In dem ersten Stadium beobachtet man eine Verminderung oder sogar ein totales Verschwinden der chromatophilen Elemente der Nervenzellen, wobei die peripheren Teile der Zellen weniger verändert erscheinen, als die zentralen. Das zweite Stadium umfaßt den Prozeß der Chromatolyse: Die NISSLschen Körperchen sammeln sich in verschieden großen Häufchen an und zerfallen dann in feinen Staub. Ferner werden die Zellen etwas größer und ihre Ausläufer schwellen an. Im dritten Stadium bilden sich im Inneren der Zelle infolge der Zerstörung der achromatischen Substanz Höhlungen und Höfe. In diesem Stadium sind die Ränder der Zellen ausgebuchtet und unregelmäßig und man beobachtet dabei eine Einwanderung von hyperplastischen Gliaelementen in die Zelle von der Peripherie aus. In den meisten Zellen bleiben Kern und Kernkörperchen intakt.

Im verlängerten Marke gehen diese Veränderungen nicht über das zweite Stadium heraus; sie machen sich vornehmlich im Nucleus des XII. Astes (Nu-

cleus ambiguus), im Nucleus des X. Astes, in den Zellen der Oliven, im Kleinhirn (Nucleus medianus) und in den Zellen des Nucleus des III. Astes geltend.

Gleichzeitig mit der Entwickelung dieses Prozesses geht eine Vermehrung der Gliazellen durch direkte Teilung einher, die sich in Gruppen und Ketten anordnen. Nach MARINESCO wirken sie als Neurophagen, wobei die Leukocyten sozusagen nicht tätig sind.

Neben den Nervenläsionen beobachtet man Gefäßveränderungen, mehr oder weniger ausgedehnte hämorrhagische Herde, namentlich an der Basis der Vorderhörner.

Nach KEMPNER & POLLACK bildet das erste von MARINESCO beschriebene Stadium nicht den eigentlichen Beginn des Prozesses; es gibt eine noch frühere Phase, in welcher die NISSLschen Körperchen anschwellen und eine kugelige Form annehmen. Sie verlieren dabei ihre konzentrische Anordnung im Protoplasma der Zelle, und zwar bevor noch die eigentliche Chromatolyse Platz gegriffen hat. Gewöhnlich beginnt der Prozeß an einem bestimmten Punkte, in der Nähe eines der Pole der Zelle. Schließlich wird die Zelle vollständig zerstört und der Kern und sogar der Nucleolus zerfallen und verschwinden. Die genannten Autoren haben die von MARINESCO angegebene starke Vermehrung der Gliazellen und deren neurophage Wirkung nicht beobachten können. Ferner wurde von ihnen festgestellt, daß die Läsionen der Nervenzellen auf gewisse Gruppen beschränkt bleiben, wobei die Intensität des Prozesses variieren kann. Bei den verschiedenen Tierarten werden nicht die gleichen Zellgruppen betroffen.

Besonderes Interesse bieten die von KEMPNER & POLLACK beobachteten Veränderungen in den Nervenzellen solcher Tiere, welchen ein antitoxisches Serum eingespritzt wurde und die dadurch am Leben erhalten blieben. Schon 20 Stunden nach der Vergiftung waren schwere Läsionen in gewissen Nervenzellkernen, wie Chromatolyse, Zerfall der NISSLschen Körperchen, zu beobachten. Erst zwei Wochen nach der Heilung verschwanden diese Veränderungen vollständig. Bei den Tieren, welche eine präventive Serumeinspritzung oder ein neutralisiertes Gemisch von Toxin und Antitoxin erhalten hatten, waren keine Veränderungen der Nervenzellen bemerkbar.

OSSIPOFF hat die von seinen Vorgängern angegebenen Tatsachen bestätigen können. Er betont die Intensität des die Nervenzellen treffenden pathologischen Prozesses, bestreitet aber die Ausschließlichkeit der von MARINESCO den Gliazellen zugeschriebenen Rolle als Neurophagen und nimmt an, daß die mobilen Elemente bei diesem Prozesse mitwirken und sogar die wichtigsten Agentien darstellen, welche die Vakuolenbildung in den befallenen Nervenzellen herbeiführen.

RÖMER & STEIN haben die Läsionen der Nervenzentren besonders eingehend studiert, denen die so auffälligen ophthalmoplegischen Erscheinungen des Botulismus zugeschrieben werden. Wie MARINESCO haben auch sie bei 2 Affen, bei welchen eine ausgesprochene Akkommodationsparese bestand, markante Läsionen in den großen Zellen des Nucleus medianus und im Kern des Oculomotorius gefunden.

Die durch das Botulismusgift hervorgerufenen Veränderungen an den Nervenzellen scheinen sich nicht von jenen Läsionen zu unterscheiden, die bei Behandlung von Tieren mit anderen Giften, wie z. B. mit Tetanus- oder Diphtherietoxin, zur Beobachtung kommen. Aehnliche Prozesse trifft man auch bei der Hundswut. Diese Veränderungen scheinen demnach nur wenig spezifisch zu sein und zeichnen sich beim Botulismus nur durch ihre besondere Intensität und ihre Ausdehnung aus.

Saprophytismus des Bacillus botulinus.

Die pathologischen Erscheinungen, welche beim Botulismus auftreten, können bei den Versuchstieren in ganz gleicher Weise sowohl mit bakterienhaltigem Material wie mit keimfreien Filtraten erreicht werden. Auch die Dauer der Latenzperiode, die Mengenverhältnisse der krankmachenden oder der tödlichen Dosis hängen ebenfalls nicht ab von der Art des verwendeten Materials und bleiben in beiden Fällen die gleichen.

Diese wichtige Tatsache, auf welche besonders VAN ERMENGEM hingewiesen hat, wurde durch zahlreiche Untersuchungen verschiedener Autoren bestätigt (RÖMER, FORSSMAN u. a.).

Die Krankheitserscheinungen des Botulismus sind demnach lediglich als Ausdruck einer reinen Intoxikation anzusehen, ohne daß bei diesen Prozessen eine Vermehrung des Erregers im Tierkörper eine notwendige Vorbedingung ist.

In Anbetracht dieser Tatsache muß der Erreger des Botulismus einer neuen Gruppe der pathogenen Mikroorganismen eingereiht werden, die sich dadurch auszeichnet, daß ihre Vertreter zwar schädlich wirken können, aber nicht im eigentlichen Sinne infektiös sind. Entsprechend diesem Verhalten ist ihre Bezeichnung als pathogene Saprophyten wohl die zutreffendste.

Die bis jetzt noch sehr wenig zahlreichen Vertreter dieser Gruppe wirken tödlich in gleicher Weise wie die großen giftigen Pilze, und zwar durch das in ihrem Protoplasma enthaltene oder das in die Substrate übergehende frei gewordene Gift.

Durch die Untersuchungen von VAN ERMENGEM ist die Tatsache begründet worden, daß die Botulismusbacillen vollkommen unfähig sind, sich im Körper von Tieren, denen lebende Kulturen einverleibt wurden, zu vermehren.

Parallelversuche mit gleichen Dosen lebender und filtrierter Kulturen zeigen in ihren Ergebnissen sowohl mit bezug auf den Umfang, wie hinsichtlich der Intensität des erzielten pathologischen Effektes eine derartige Uebereinstimmung, daß die Annahme einer endogenen Herkunft des Botulismusgiftes von vornherein überflüssig erscheint.

Im ferneren ist festgestellt worden, daß die unter die Haut eingebrachten Bacillen sich daselbst nicht nur nicht vermehren, sondern stets rasch verschwinden. Bei intravenöser Einverleibung kleinerer Mengen Bakterien sind dieselben weder im Blut, noch in den Organen nachzuweisen. Aus der Leber, der Milz usw. können inkorporierte Bakterien gezüchtet werden, wenn sehr große Mengen sporenhaltigen Materials verimpft worden sind, aber auch in diesem Falle ist die Zahl der Keime in den Organen so gering, daß sie bei der mikroskopischen Untersuchung überhaupt nicht nachweisbar sind. Eine Vermehrung der Bacillen in den Organen findet nur post mortem statt, und zwar wenn dieselben mehrere Tage bei 25—30° aufbewahrt werden.

Auch im Verdauungstractus scheint eine Vermehrung des Bac. botulinus nicht stattzufinden. Kaninchen und Meerschweinchen, welche enorme Mengen des Schinkenextraktes mit massenhaften lebenden Sporen aufgenommen hatten (diese Sporen lieferten bei der Züchtung ein sehr wirksames Toxin), zeigten, wenn das Material durch längere Einwirkung des Lichtes oder der Luft seiner Toxizität beraubt worden war, absolut keine Krankheitserscheinungen.

Endlich ist noch als weiterer Fingerzeig in der angedeuteten Richtung die Tatsache anzusehen, daß Sporen, welche durch verschiedene Verfahren, wie sie in den Versuchen von VAILLARD & RODET beim Tetanustoxin zur Anwendung gelangten, giftfrei gemacht worden waren, ohne daß durch diese Prozedur ihre Vitalität irgendeine Einbuße erlitten hatte, indem sie in Traubenzuckerbouillon wirksame Toxine bildeten, daß die in dieser Weise behandelten Sporen sowohl bei subkutaner Impfung wie bei Ingestion von den Tieren ohne Nachteil vertragen wurden. Die Befreiung der Sporen von dem anhaftenden Toxin geschieht entweder durch Waschen derselben auf einem Porzellanfilter, oder durch Erwärmen bei einer Temperatur, welche das Gift zerstört, ohne die Vitalität der Sporen anzugreifen, oder endlich durch Einwirkung solcher Substanzen, wie Alkalien, die das Gift unwirksam machen, die Sporen aber nicht schädigen.

Sehr lehrreich sind auch folgende Experimente:

Werden Sporen vor den phagocytären und bakteriziden Wirkungen des Organismus in der Weise geschützt, daß man sie in Stückchen Traubenzuckeragar einbringt, und führt man das derart beladene Material in die Peritonealhöhle von Kaninchen ein, so bleiben die Tiere am Leben, trotzdem durch dieses Verfahren Bedingungen geschaffen sind, welche das Wachstum der Sporen gestatten sollten.

Dasselbe geschieht, wenn man gewaschene oder durch Alkalien toxinfrei gemachte Sporen des Bac. botulinus zusammen mit Milchsäure, Natriumkarbonat oder mit anderen Bakterienarten, wie z. B. mit dem Bac. prodigiosus, unter die Haut injiziert, um auf diese Weise die Leukocyten abzulenken. — Bei derselben Versuchsanordnung haben VAILLARD & RODET eine deutliche Vermehrung des Tetanusbacillus mit nachfolgenden charakteristischen Intoxikationserscheinungen gesehen, und VAILLARD hat eine ähnliche Beobachtung beim Bacillus des malignen Oedems gemacht.

Alle diese Tatsachen können nur einzig dadurch erklärt werden, daß der **Bac. botulinus** nicht befähigt ist, sich an das parasitäre Dasein im Organismus der Warmblüter anzupassen, ebensowenig wie er imstande ist, auf künstlichen Nährmedien zu gedeihen, welche bei 38° gehalten werden.

Immunität.

Schon VAN ERMENGEM hatte bei seinen Versuchen mit den Extrakten des Schinkens von Ellezelles oder mit den Produkten sehr wenig wirksamer Kulturen festgestellt, daß die überlebenden Tiere (Katzen, Kaninchen usw.) eine gewisse Resistenz zeigten und mitunter die mehrfach tödliche Dosis toxischer Kulturen vertragen konnten.

Eine wirkliche Immunität konnte jedoch VAN ERMENGEM nicht erzielen, indem die Tiere schließlich doch an Marasmus zugrunde gingen. Aehnliche Resultate erhielt KEMPNER. Die bei seinen Versuchen benutzten kleineren Tiere (Kaninchen und Meerschweinchen) wurden alle kachektisch und es hatte dabei sogar den Anschein, als ob ihr Resistenzvermögen abgenommen hätte.

TCHITCHKINE ist es aber nach erheblichen Schwierigkeiten gelungen, Kaninchen in der Weise zu immunisieren, daß er ihnen mit äußerster Vorsicht sehr geringe Giftmengen per os zuführte. Von seinen zahlreichen Versuchstieren haben nur zwei die Intoxikation überlebt und dieselben zeigten sich vollkommen resistent gegenüber tödlichen Dosen des Giftes bei subkutaner Impfung. Das Serum dieser Tiere hatte aber bei präventiver Anwendung eine nur sehr geringe Schutzwirkung.

LIPPMANN hat Mäuse vom Magen aus immunisieren können. Die Tiere zeigten jedoch gegenüber der subkutanen Einverleibung des Giftes keine erhöhte Resistenz.

FORSSMAN hat bei seinen Versuchstieren dadurch einen Zustand ausgesprochener Unempfänglichkeit erzielt, daß er ihnen ein mittels Erwärmen auf 60° modifiziertes Gift einspritzte. Die mit solchen wiederholten Einspritzungen behandelten Tiere konnten die hundertfache tödliche Dosis vertragen und lieferten ein tausendfaches Serum.

Bei größeren Tieren, wie Ziegen und Pferden, hat zuerst KEMPNER und nachher FORSSMAN & LUNDSTRÖM, sowie WASSERMANN und neulich LEUCHS eine vollständige Immunität erzielt. Die Autoren gewannen dabei ein sehr wirksames antitoxisches Serum, über dessen Eigenschaften in einem anderen Abschnitt des vorliegenden Werkes berichtet werden wird (cf. MADSEN).

Das Botulismustoxin.

Das Gift, welchem die Kulturen des Bac. botulinus und die botuligenen Nahrungsmittel ihre pathogene Wirkung verdanken, zeigt Eigenschaften auf, durch welche es den bekanntesten Bakterien-

toxinen, so namentlich dem Diphtherie- oder Tetanustoxin oder auch gewissen tierischen und pflanzlichen Toxalbumosen, nahegestellt erscheint.

Das „Botulin" hat nur eine geringe Wärmeresistenz und wird bei Temperaturen von 70—80° C rasch zerstört. Licht und Luft verändern das Toxin ziemlich schnell, während es im trockenen Zustande oder in zugeschmolzenen Röhrchen im Dunkeln aufbewahrt, nur langsam seine Toxizität einbüßt und noch nach Jahren und länger imstande ist, bei Versuchstieren den Tod herbeizuführen, und zwar in Dosen, die kaum das 20—30-fache der ursprünglichen tödlichen Dosis ausmachen.

Dieses Toxin kann, ohne wesentliche Veränderungen zu erleiden, durch Aether, neutrale Salze usw. gefällt werden. Verdünnte Säuren verändern das Gift nur wenig, während es Alkalien, 3-proz. Sodalösung, 10-proz. Natriumkarbonatlösung rasch unwirksam machen (van Ermengem). In faulenden Stoffen, wie Faeces, zersetztes Blut, erhält sich das Gift fast unverändert.

Brieger & Kempner haben das Toxin in ziemlich reinem Zustande dadurch erhalten, daß sie dasselbe nach der Methode von Brieger & Boer zunächst durch Behandlung mit Zinkchlorid in einen unlöslichen Zustand überführten, das Gift sodann aus der Zinkverbindung durch Ammoniumphosphat wieder frei machten und schließlich mittels eines neutralen Salzes nochmals ausfällten. Der so erhaltene Rückstand zeigte die gleichen toxischen Eigenschaften, wie die Bouillonkultur, aus welcher er gewonnen war. Nach Verdünnung auf das ursprüngliche Volumen der Stammflüssigkeit töten 0,00001 ccm davon Meerschweinchen von 250 g unter charakteristischen Krankheitserscheinungen innerhalb 3—4 Tagen.

Das gereinigte Toxin ist sehr labil. Durch Aether, Alkohol und oxydierende Substanzen wird es rasch dissoziiert, während es sich gegenüber reduzierenden Körpern, wie sogar Natriumamalgam, resistenter erweist.

Wie das Tetanustoxin besitzt auch das Botulismustoxin eine spezifische Affinität für das cerebrospinale Gewebe. Nach Kempner & Schepilewski wird das Gift durch diese Gewebe gebunden und neutralisiert. Hirnsubstanz in der Menge von 1 ccm genügt, um die dreifache für die Maus tödliche Dosis des Toxins zu neutralisieren. Das Lecithin, das Cholesterin, verschiedene Fettstoffe, wie die Butter, die Oele usw. üben dieselbe Wirkung aus, nur müssen sie in größeren Mengen verwendet werden.

Nach den Beobachtungen von Leuchs sind die von zwei verschiedenen Stämmen herrührenden Toxine des Bac. botulinus nicht als identisch in jeder Beziehung zu betrachten. So vermag das mit Hilfe des Bacillus von Ellezelles hergestellte Antitoxin das Toxin des Bacillus von Darmstadt nicht zu neutralisieren, und zwar selbst dann nicht, wenn das Serum in 5000-fach größerer Menge angewendet wird, wie es zur Neutralisierung des homologen Toxins notwendig ist. Ebenso erweist sich das Antitoxin des Bacillus von Darmstadt gegenüber dem Toxin von Ellezelles unwirksam.

Leuchs hat ferner festgestellt, daß das in solchen nicht neutralisierten Gemischen enthaltene Toxin eine Erhöhung seiner Wirksamkeit erfährt und bereits in niederen Dosen tödlich wirkt, und daß auch normales Pferdeserum ebenfalls das Toxin zu aktivieren vermag. De Waele hat schon früher im Laboratorium von van Ermengem Aehnliches bei Zusatz von frischem, nicht inaktiviertem Meerschweinchenserum zu Diphtherietoxin oder Ricin beobachtet; dasselbe Resultat erhielt er auch mit Lecithin und anderen Lipoiden.

Die Komplementfixation findet bei den Toxinen von Ellezelles und Darmstadt sowohl bei Verwendung homologer wie heterologer Antigene und Antitoxine statt (LEUCHS). Die Reaktion besitzt also keine engere Spezifität.

Vorkommen des Bac. botulinus in der Natur.

Der Bac. botulinus ist ein Saprophyt, der in der Natur nicht sehr verbreitet zu sein scheint. VAN ERMENGEM gelang es nicht, den Bac. botulinus aus 52 verschiedenen Stoffen zu züchten, die massenhaft anaërobe Bakterien enthielten. Untersucht wurden: Fäkalien von Haustieren (Schwein, Kuh, Pferd, Ente, Huhn), Darminhalt von Fischen (Hecht, Stör, Salm usw.), Erde, Schlamm, Jauche usw. Verschiedene der untersuchten Stoffe stammten von Ellezelles und sogar von dem Stall, in dem das Tier, welches den berüchtigten Schinken geliefert hatte, untergebracht war.

KEMPNER & POLLACK sind bis jetzt die einzigen geblieben, welchen es gelungen ist, einmal in Berlin in den Exkrementen eines Schweines einen anaëroben Bacillus zu finden, den sie mit demjenigen von Ellezelles als identisch erklärten. VAN ERMENGEM hat nachgewiesen, daß dieser Mikroorganismus allerdings mit dem Bacillus von Ellezelles eine große Aehnlichkeit aufweist, daß er aber in kultureller Beziehung dem Stamm von Darmstadt nähersteht. Durch Vorbehandlung von Tieren mittels dieses Bacillus hat KEMPNER ein antitoxisches Serum erhalten, welches angeblich die Toxine des Bacillus von Darmstadt und von Ellezelles neutralisiert.

Prophylaxe.

Die Prophylaxe des Botulismus besteht zunächst darin, solche Nahrungsmittel, welche besonders anaëroben Gärungen ausgesetzt sind, wie gesalzenes Fleisch, Konserven, Würste usw., nicht im rohen Zustande zu genießen. Weiterhin müssen alle Nahrungsmittel, die einen ranzigen oder buttersäureähnlichen Geruch und Anzeichen gasbildender Gärung aufweisen, wie blombierte Konservenbüchsen, Schinken, Fische in gärender Salzlake usw., unbedingt vom Konsum ausgeschlossen werden. Schließlich sollen nur genügend konzentrierte Salzlaken verwendet werden, d. h. solche, die 10 Proz. Kochsalz enthalten.

Therapie.

Was die Behandlung des Botulismus anbetrifft, so ist durch die Entdeckung des Bac. botulinus die Anwendung der Serumtherapie möglich geworden. Sie stellt die einzige, spezifische und wirksame Behandlungsmethode dar, da die medikamentöse Therapie vollkommen versagt hat.

Literatur.

ALEXANDER, Bresl. ärztl. Zeitschr., 1883, Nr. 3.
v. ANREP, Arch. slaves de biol., T. 1, 1886.
ARUSTAMOFF, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 1891.
BARKER, Brit. med. journ., 11. Nov. 1899.
BESSON, Ann. Inst. Pasteur, T. 4, 1895.
BISCHOFF, in: HIRSCHFELT, Vierteljahrsschr. f. ger. Med., 1885, Nr. 43.
BORREL & ROUX, Ann. Inst. Pasteur, T. 12, 1898.

Böhm, Aerztl. Intelligenzbl., 1880.
de Brand, Ann. Inst. Pasteur, 1900 u. 1902.
Brieger, Untersuchungen über Ptomaïnen, 1885—1886.
Brieger & Kempner, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 33.
Brieger & Boer, Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 49.
Brosch, Wien. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 13,
Bylsma, Zeitschr. f. Augenheilk., 1901.
Cohn, Arch. f. Augenheilk., Bd. 9, 1880.
David, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 8.
Dumesnil, Ann. d'hyg., T. 43, 1875.
Ehrenberg, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 11, 1887.
Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., 1891.
[1] van Ermengem, Arch. de Pharmacodynamie, T. 3, 1897.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 1897.
[3] — Handbuch d. path. Mikroorg., Bd. 3, 1903.
[4] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896.
Feilchenfelt, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Mai 1890.
Fischer, Petersb. med. Wochenschr., 1892.
Fischer, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 59, 1906.
[1] Forssman, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901.
[2] — In: Madsen, Loc. cit., p. 138.
Forssman & Lundström, Ann. Inst. Pasteur, T. 16, 1902.
[1] Gaffky, Klin. Jahrbuch, Bd. 18, 1907.
[2] — Bericht d. Ministerialabt. f. öffentl. Ges. v. 6. Febr. 1904; Darmstädter Zeit., 6. Dez. 1904.
Groenouw, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 28, 1890.
v. Grosz, Centralbl. f. Ophthal., 1908.
Guttmann, Berl. klin. Wochenschr., 1891.
Harras, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 46.
Hata, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, 1908.
Hauff, Journ. f. prakt. Heilk., 1829.
v. Hibler, Untersuch. u. d. path. Anaërobien, 1908.
Hinze, Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 41.
Hirschfeld, Vierteljahresschr. f. ger. Med., Bd. 43, 1885.
Hoppe-Seyler, Würt. Korresp.-Bl., Nr. 30, 1863.
Husemann, Toxikologie, I, S. 332, 1867.
Jacoby, Hofmeisters Beiträge, 1901.
Jakowlew, In: N. Schmidt.
Kaatzer, Deutsche med. Wochenschr., 1881, Nr. 7.
[1] Kempner, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 35, 1904, Art. Landmann, S. 762.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, 1910.
[3] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 1897.
Kempner & Pollack, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 32.
Kempner & Schepilewski, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898.
Kerner, Neue Beobachtungen über die in Würt. so häufig vorfallenden tödlichen Vergiftungen, 1820.
Komotski, Virch. Arch., Bd. 206, 1911.
Landmann, Hyg. Rundschau, 1905.
Lauk, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 39.
Leuchs, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, S. 60, 1910.
Lewin, Toxikologie, 1895.
Lewin & Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge, 1905.
Lichtwitz, Arch. f. exp. Path., Bd. 58, 1908.
Liefmann, Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 823.
Lippmann, Deutsche med. Klinik, 1910, Nr. 38.
Maassen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1894.
[1] Madsen, Handb. d. Technik u. Meth. d. Immunitätsf., Bd. 1, 1905.
[2] — Loc. cit. p. 137, und nach einer schriftlichen Mitteilung.
[1] Marinesco, In: van Ermengem, Arch. de Pharmacodynamie, T. 3, 1897.
[2] — Presse médicale, 1897, Nr. 8.
Meyer, A., & Ransom, Arch. f. exp. Path., 1903.
Morax & Marie, Ann. Inst. Pasteur, 1902 u. 1903.
Müller, Deutsche Klinik, 1869 und 1870.
Natanson, Deutsche med. Wochenschr., 11. Nov. 1909.

[1] Nauwerck, Med. Corresp.-Bl. f. Würt. Aerztl. Landesver., Bd. 46, 1886.
[2] — Münch. med. Wochenschr., 1886, Nr. 30.
Ossipoff, Ann. Inst. Pasteur, T. 14, 1900.
Pelzl, Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 31.
Petermann, In: van Ermengem & van Laer, Ann. soc. méd. de Gand, 1892.
Proskauer & Beck, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894.
Quincke, Deutsche med. Zeitschr., 1885, Nr. 65.
Reiscz, Hosp. Tid., 1872, Nr. 15 u. 16.
Roth, Vierteljahresschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, Bd. 39, 1883.
Römer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900.
Römer & Stein, Arch. f. Ophthal., 1904, Nr. 2.
Ruge, Klin. Monatsschr. f. Ophth., 1902.
Scheby-Buch, Arch. f. Ophth., Bd. 17.
Schlossberger, Arch. f. phys. Heilk., Bd. 1, 1852.
Schmidt, N., Verhandl. d. inter. med. Kongr., Berlin, Bd. 2, 1891.
Schneidemühl, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1899.
Schreiber, Berl. klin. Wochenschr., 1884, Nr. 11 u. 12.
Schröter, Würt. Korresp.-Bl., Bd. 30.
Seelye, Med. Record, 1904.
Senckspiel, Inaug.-Diss., Berlin 1887.
Sigg, Journ. f. prakt. Heilk., Mai 1841.
Smolensky, Hyg. Rundschau, Bd. 7, 1897.
Souchay, Inaug.-Diss., Tübingen, 1889.
Springfeld, Vierteljahrsschr. f. öffentl. Ges., Bd. 26, 1895.
Süter, Hyg. Tagesfragen, VI, 1889.
van der Stricht, In: van Ermengem, Contribution etc., p. 179—196.
Tarozzi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 1905.
Tchitchkine, Ann. Inst. Pasteur, 1905.
Tschernyscheff, Ophth. Jahresbericht, 1899.
Uhlrich, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 20, 1882.
Uschinsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 1894.
Vaillard & Rodet, Ann. Inst. Pasteur, 1892.
[1] de Visscher, Compt. rend. congr. intern. méd. Berlin 1890.
[2] — Ann. soc. méd. légale de Belgique, 1890.
de Waele, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 1909.
Weiss, Die neuesten Vergiftungen durch verdorbene Würste etc. Karlsruhe 1824.
Wrozek, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43 und 44, 1907.
Wyssokowitsch, in v. Anrep, Arch. slaves de biologie, T. 1, 1886.

XVIII.

Bacillus botulinus.

(Immunität.)

Von

Dr. **J. Leuchs.**

Schon VAN ERMENGEM[2–4] der Entdecker des „Bacillus botulinus", hatte in einwandsfreier Weise nachgewiesen — ein Nachweis, der in der Folge von verschiedenen Seiten bestätigt wurde —, daß dieser Mikroorganismus im lebenden Tierkörper nicht zur Entwickelung gelangt, ja daß er sogar im Darminhalt des lebenden Tieres sich nicht vermehren kann und daß daher der Symptomenkomplex, den wir als „Botulismus" bezeichnen, nicht eine Infektion, sondern eine Intoxikation durch das von dem anaëroben Saprophyten in gewissen Nahrungsmitteln (gepökelte Schinken, Blutwürste, Fleisch- und Gemüsekonserven) präformierte Gift darstellt. Wir haben uns daher in nachfolgender Abhandlung auch lediglich mit der Immunität gegen das Toxin des Bacillus botulinus zu befassen.

Ebenso wie gegen andere bakterielle Gifte (Tetanus-, Diphtherietoxin) weisen die verschiedenen Tierarten auch gegenüber dem Botulismustoxin eine verschieden starke Empfindlichkeit auf. Abgesehen vom Menschen, zeigen sich nach VAN ERMENGEM Mäuse, Meerschweinchen und Affen besonders empfindlich gegen das Gift sowohl bei Aufnahme desselben per os als auch nach subkutaner bzw. intravenöser Injektion. Es genügen z. B. nach VAN ERMENGEM 0,0001 bis 0,00005 ccm Gift unter die Haut oder direkt in die Blutbahn eingeführt, 0,03 ccm per os gegeben, um Meerschweinchen, 0,000025 ccm subkutan, 0,04 ccm per os, um Mäuse innerhalb 3 bis 4 Tagen unter den typischen Erscheinungen zu töten. Demgegenüber sind Katzen und Kaninchen bei Verabreichung des Giftes per os relativ wenig empfindlich. Bei subkutaner Applikation des Giftes indessen zeigen auch Kaninchen schon nach kleinen Dosen die typische, rasch zum Tode führende Erkrankung, Katzen nach kleinen Dosen ein chronisches, die einzelnen Symptome des Botulismus ausgezeichnet in die Erscheinung treten lassendes Krankheitsbild (lokalisierte Paresen, Zungenprolaps, Mydriasis, Aphagie, Aphonie usw.), nach großen Dosen eine innerhalb 36—48 Stunden akut zum Tode führende Vergiftung. Ein ähnliches Verhalten lassen Tauben erkennen, die enorme Mengen des Giftes per os aufnehmen können, ohne zu erkranken, während es bei Aufnahme des Toxins von der Subcutis aus zu typischen Vergiftungsbildern kommt. Hunde, Hühner und

Ratten sind gegen verfüttertes Gift fast absolut refraktär und erweisen sich auch der subkutanen Einführung gegenüber als sehr wenig empfindlich. Frösche und Fische endlich besitzen nach van Ermengem u.a. eine absolute Unempfindlichkeit gegen große Mengen aktivsten Giftes, sei es, daß dasselbe den Tieren unter die Haut oder per os einverleibt wird. Untersuchungen, worauf diese natürliche Giftresistenz gewisser Tierarten beruht, liegen für das Botulismustoxin bis jetzt nicht vor.

Die nahen Beziehungen, welche, wie schon van Ermengem feststellte, zwischen dem Botulismustoxin und dem Tetanus- und Diphtheriegift in chemischer Hinsicht bestehen, führten sehr bald zu der Fragestellung, ob, wie dies für die beiden letzteren Bakteriengifte bereits erwiesen war, auch gegen das Botulinustoxin die Erzielung einer künstlichen aktiven Immunität, eines künstlichen Antitoxins möglich sei. Kempner[9] war der erste, der bald nach der grundlegenden, das Wesen des Botulismus klärenden Mitteilung van Ermengems über positive Immunisierungsversuche, über gelungene Antitoxindarstellung berichten konnte. Die ersten Versuche dieses Autors, kleinere Tiere, wie Meerschweinchen oder Kaninchen zu immunisieren, schlugen allerdings gänzlich fehl. Die Tiere gingen, selbst wenn die Behandlung mit äußerst kleinen Giftdosen begonnen und die Injektionen stets nur subkutan ausgeführt wurden, regelmäßig früher oder später unter kachektischen Erscheinungen zugrunde. Es sei gleich hier bemerkt, daß Forssman[6] späterhin zeigen konnte, daß auch diese kleineren Tiere einer Immunisierung zugänglich sind, wenn die Behandlung analog wie bei der Immunisierung durch Tetanusgift, mit einem durch Erhitzung (35 Minuten auf 60°) ca. 300-fach abgeschwächten Toxin begonnen wird. Kempner selbst ging nach seinen anfänglichen Mißerfolgen dazu über, die Immunisierung an größeren, widerstandsfähigeren Tieren, nämlich an Ziegen, zu versuchen. Auch hierbei hatte er zunächst den Verlust eines Tieres zu beklagen, das an chronischer Botulismusvergiftung zugrunde ging. Indessen ist es schließlich doch gelungen, von zwei anderen Ziegen wirksame Antisera zu gewinnen. Das eine dieser Tiere wurde mit Gift des van Ermengemschen Originalstammes vorbehandelt, und zwar wurde mit einer subkutanen Injektion von 0,002 ccm einer keimfrei filtrierten Giftbouillon begonnen, deren „Testdosis (= Giftmenge, welche ein Meerschweinchen von 250 g nach ca. 48 Stunden sicher tötet) 0,0001 ccm betrug, und die Behandlung in 4—7-tägigen Intervallen, sobald die Reaktion (Temperaturerhöhung, vorübergehende Steifigkeit und Parese einzelner Extremitäten) abgelaufen war, mit jedesmal ca. doppelt so starken Giftdosen fortgesetzt. Späterhin wurde statt der filtrierten unfiltrierte Giftbouillon, in welcher die Keime durch Toluolzusatz abgetötet waren und zum Schluß ein nach der Brieger-Boerschen[1] Methode gereinigtes und konzentriertes Gift in Anwendung gebracht. Die größte auf einmal injizierte Giftmenge betrug 300 ccm Bouillonkultur. Eine zweite Ziege wurde in analoger Weise mit dem Toxin einer von Kempner aus Schweinefaeces isolierten Botulismuskultur immunisiert, nur mit dem Unterschied, daß die Injektionsdosis von 0,1 ccm ab jedesmal um das 4—5-fache Multiplum gesteigert wurde, so daß schon nach $2^1/_2$ Monaten eine Injektionsdosis von 100 ccm erreicht war, während die erste Ziege erst nach $3^1/_2$-monatlicher

Behandlungsdauer eine derartige Giftmenge injiziert erhalten hatte. — Auch Forssman[6] bediente sich zur Antitoxindarstellung der Ziegen. Er konnte in 7 Monaten mit 152 ccm Toxin ein ebenso starkes Serum gewinnen, wie Kempner mit 1099 ccm eines gleich wirksamen Toxins. Forssman erklärte sich dieses Ergebnis dadurch, daß er die Immunisierung langsam, in Zwischenräumen von 8—14 Tagen unter möglichster Schonung der Tiere ausgeführt hatte. — Endlich hat auch noch Wassermann[8] ein spezifisches antitoxisches Serum von Ziegen gewonnen. — Im großen wurde Antitoxin zum ersten Male vom Verf.[14] im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin dargestellt, dem die Herstellung und die Bereithaltung von Botulismusserum zur Abgabe an Aerzte vom Ministerium in Aufgabe gegeben worden war. Es wurden zu diesem Zwecke 2 Pferde subkutan vorbehandelt, das eine mit Gift von dem van Ermengemschen Originalstamm (Stamm E), das andere mit dem Gift eines von Gaffky aus Bohnensalat, dessen Genuß in Darmstadt Vergiftungen verursacht hatte, isolierten Stammes (Stamm D). Pferd I erhielt in einem Zeitraum von ca. 10 Monaten 55,7 ccm Toxin E von der Wertigkeit 0,001 (= Dosis, welche nach subkutaner Injektion ein Meerschweinchen von 220 g in längstens 4 Tagen tötet) und 315 ccm Toxin E von der Wertigkeit 0,0001, somit insgesamt 370,7 ccm Toxin injiziert, Pferd II innerhalb eines Zeitraumes von 9 Monaten 606,3 ccm Toxin D von der Wertigkeit 0,004. Die Injektionen wurden bei Pferd I mit 0,006 ccm, bei Pferd II mit 0,0001 ccm begonnen und in 8—14-tägigen Intervallen bei jedesmaliger Steigerung um ca. das Doppelte fortgesetzt. Die größte auf einmal injizierte Giftmenge betrug bei Pferd I 120, bei Pferd II 200 ccm. Die Behandlung wurde von beiden Tieren im wesentlichen ohne erhebliche Störungen vertragen.

Wenn wir nun auf die Eigenschaften der so gewonnenen antitoxischen Sera etwas näher eingehen, so läßt sich zunächst im allgemeinen sagen, daß sie sich an Tieren sowohl bei prophylaktischer Anwendung, als auch im Mischungsversuch und endlich auch im Heilversuch als wirksam erwiesen, und daß ihre Wirksamkeit eine spezifische ist. Im speziellen konnte Kempner beim Mischungsversuch (Gift und Serum vor der subkutanen Injektion im Reagenzglas gemischt) mit 0,00001 ccm Serum der Ziege I und mit 0,0001 Serum der Ziege II Meerschweinchen gegen die „Testdosis“ des zur Vorbehandlung der betreffenden Ziege verwendeten Giftes schützen. Das Serum der Ziege II schützte nicht nur gegen das Gift des Schweinefaecesstammes, sondern auch gegen das Ermengemsche Toxin. — Daß Forssman mit weit geringeren Mengen eines nicht wirksameren Toxins ein gleich starkes Serum erzielte, ist bereits oben erwähnt. — Verf. hat von Pferd I ein Serum (E) gewonnen, welches gegen das 10-fache Multiplum der in längstens 4 Tagen für Meerschweinchen tödlichen Giftdosis (also eine weit stärkere Dose, als die Kempnersche „Testdosis“) beim Mischungsversuch in einer Menge von 0,0002 ccm schützte und noch bei 0,00002 ccm eine gewisse Wirksamkeit (Verzögerung des Todes) erkennen ließ. — Ein weit schlechteres Antitoxin (D) lieferte Pferd II gegen das Gift D, nur die Menge von 0,1 ccm verlieh einen sicheren Schutz gegen die 10-fach tödliche Giftdosis. Es ist das nicht weiter auffallend, da Gift D ja weit geringer wirksam war wie Gift E. — Die Sera wirken, wie schon Kempner zeigte, nicht nur, wenn sie subkutan, sondern auch,

wenn sie per os mit dem Toxin gemischt verabreicht werden, und, wie Verf. feststellen konnte, auch, wenn sie getrennt von dem per os eingeführten Toxin subkutan gegeben werden. Allerdings wird, worauf wir weiter unten noch des Näheren zu sprechen kommen werden, nach den Erfahrungen des Verfassers bei Verabreichung einer Toxin-Serummischung per os nur die einfach tödliche Dosis und nur durch relativ große Serummengen neutralisiert. — Während nun aber bei den Kempnerschen Versuchen das Serum der mit dem Schweinefaecesstamm vorbehandelten Ziege nicht nur gegen das homologe, sondern auch gegen das heterologe Gift des van Ermengemschen Stammes schützte, zeigte sich in den Versuchen des Verf. Antitoxin E nur gegen das homologe Gift E, nicht aber gegen das heterologe Gift D, und umgekehrt Antitoxin D nur gegen das homologe Gift D, nicht aber, selbst nicht in den größten Dosen, gegen das heterologe Gift E wirksam. Wir müssen uns an dieser Stelle mit dem Hinweis begnügen — genauere Angaben finden sich in der Originalarbeit —, daß zwischen den beiden Stämmen E und D in morphologischer und kultureller Hinsicht keinerlei tiefergehende Unterschiede bestehen, die eine Trennung derselben in zwei verschiedene Arten berechtigt erscheinen lassen würden. Ebensowenig zeigen die Sekretionsprodukte der beiden Stämme in ihrer krankmachenden Wirksamkeit beim Tiere irgendwelche makroskopisch feststellbaren Unterschiede. Und doch erweisen sich die beiden Gifte auf Grund ihres immunisatorischen Verhaltens als verschieden zusammengesetzt. Antitoxin E besitzt so gut wie keine Bindungsfähigkeit für Toxin D und umgekehrt Antitoxin D keine für Toxin E. Es soll an dieser Stelle nicht über die lediglich theoretisch bedeutsame Frage diskutiert werden, ob dieser serologische Befund zu der Annahme einer Artverschiedenheit der beiden Stämme zwingt — nebenbei bemerkt, lieferte die Komplementbindungsreaktion einen weiteren Beweis für die mindestens sehr nahe Verwandtschaft der beiden Stämme, worüber die Originalarbeit eingesehen werden möge —, in praktischer Hinsicht ist dieser Befund für alle Fälle, selbst wenn es mit besonderen Methoden künftighin noch gelingen sollte, die beiden Stämme als sicher artverschieden darzutun, von recht großer Bedeutung, da der Symptomenkomplex der durch die Gifte der beiden Stämme beim Menschen hervorgerufenen Erkrankungen nach der klinischen Beschreibung die weitgehendste Uebereinstimmung zeigte. Es resultiert daraus die Forderung, daß, ebenso wie eine Reihe antibakterieller Sera, auch gewisse antitoxische Sera polyvalent hergestellt werden müssen. Nachdem einmal erkannt ist, daß es zwei in gleicher Weise wirkende, jedoch mit verschiedenen bindenden Gruppen ausgestattete Gifte gibt und daß ein gegebener Botulismusfall sowohl durch das eine als auch durch das andere Gift bedingt sein kann, muß dem praktischen Arzte ein Heilserum an die Hand gegeben werden, das gleichzeitig gegen beide Möglichkeiten gerichtet ist.

Wir haben damit in vorstehendem bereits ein Thema berührt, das noch eine kurze Besprechung erheischt: die heilende Wirksamkeit des Botulismusserums. Praktische Erfahrungen über den therapeutischen Einfluß des Serums beim Menschen sind bis jetzt in der Literatur nicht niedergelegt. Im Tierversuch indessen konnte Kempner feststellen — Befunde, die von Forssman und ebenso vom Verf. be-

stätigt wurden —, daß das Serum noch seine rettende Wirksamkeit entfaltete, selbst wenn es 24 Stunden später, als die sicher tödlich wirkende Giftdosis, zu einer Zeit, wo die Tiere schon deutliche Krankheitserscheinungen zeigten, gegeben wurde. Allerdings waren hierzu große Dosen (6 ccm) eines hochwertigen Serums nötig. Kempner & Pollack[11] wollen bei derartigen Versuchen beobachtet haben, daß selbst bedeutende, durch das Gift gesetzte histologische Veränderungen in den Nervenzellen der Tiere durch die heilsame Wirkung des Serums allmählich wieder zum Verschwinden gebracht werden können.

Genauere Studien über den Verlauf der Antitoxinkurve während der Immunisierung stellten Forssman & Lundström[7], sowie Forssman[6] an. Danach zeigt die Antitoxinmenge im Blute vom 4. bis 8. Tage nach einer subkutanen Giftinjektion eine rasche Vermehrung, um am 15. Tage ihren Maximalwert zu erreichen und sodann schnell wieder abzunehmen. Nach intravenöser Giftinjektion wird die größte Antitoxinmenge bereits am 10. Tage im Blute gefunden, die Produktion ist indes bei dieser Injektionsart stets bedeutend geringer, als bei subkutaner Vorbehandlung. Forssman schließt daraus, daß je nach der Injektionsart verschiedene Zellkomplexe die Antitoxinproduktion übernehmen und daß sich hierbei das Subkutangewebe am leistungsfähigsten zeigt.

Außer auf subkutanem und intravenösem Wege wurde die Immunisierung von Tchitchkine[25] und Lippmann[15] auch durch Einführung des Giftes in den Magendarmkanal versucht. Lippmann unterzog bei diesen Versuchen in Anlehnung an frühere Experimente von Wassermann & Citron[27], Löffler[16], Yoshida[30] u. a. die Frage nach der Möglichkeit einer lokalen Immunisierung, d. h. der Immunisierung einzelner Zellkomplexe innerhalb eines Organismus, einer erneuten Prüfung. Durch Einführung steigender Dosen von Gift per Schlundsonde gelang es in der Tat, Mäuse gegen die 4-fach tödliche Stomachaldosis (0,16 ccm) unempfindlich zu machen. Die so vorbehandelten Tiere starben indes prompt, wenn ihnen die einfach tödliche Subkutandosis (0,000025 ccm) unter die Haut injiziert wurde. Damit war experimentell wiederum bewiesen, daß es möglich ist, lediglich einen bestimmten Zellkomplex, in diesem Falle den Darm, gegen ein bakterielles Gift zu immunisieren, ohne daß dabei eine allgemeine Immunität resultiert, ein Experiment, das die Natur, wie wir auf Grund klinischer Erfahrungen wissen, des öfteren bei den verschiedensten Infektionskrankheiten ausführt.

Die Wirksamkeit der antitoxischen Botulismussera ist, wie schon Kempner einwandsfrei erwiesen hat, eine spezifische. Normales Ziegenserum, ebenso normales Pferde-, Schweine- und Rinderserum, Tetanus-, Cholera-, Typhus-Immunserum und endlich verschiedene von Kempner geprüfte Patientensera (chronische Nervenkrankheiten) zeigen selbst in den größten Dosen nicht den geringsten giftneutralisierenden Einfluß gegen das Botulismustoxin. Nach Beobachtungen des Verf. kann normales Pferdeserum die Giftwirkung geringer Toxindosen sogar verstärken. Tiere, welche normales Pferdeserum + Toxin erhalten haben, gehen in diesem Fall um Tage früher ein, als Tiere, welche nur Toxin erhalten haben. Verf. ist in gemeinschaftlich mit Amako ausgeführten, nicht veröffentlichten Untersuchungen diesem Phänomen weiter nachgegangen. Es ließ sich dabei feststellen, daß den alkohollöslichen Bestandteilen des Serums und

ebenso Lecithinemulsionen in nicht zu großer Menge und endlich Seifenlösungen die gleiche giftverstärkende Wirksamkeit zukommt. Ebenso wie das Botulismustoxin, wurde auch das Dysenteriegift durch diese Zusätze in seiner Wirksamkeit verstärkt, nicht jedoch die Endotoxine der Typhusbacillen und der Meningokokken. Während wir noch mit diesen Untersuchungen beschäftigt waren, erschien eine Arbeit von de Waele[29], in welcher diese giftverstärkende Fähigkeit des Lecithins am Diphtheriegift demonstriert und gleichzeitig dargetan wurde, daß Lecithin hierbei die Rolle eines Lösungsmittels für das Toxin spielt.

Ob dem Botulismusserum neben seinen antitoxischen auch andere Immunitätseigenschaften zukommen, ist bis jetzt noch nicht systematisch untersucht. Die Sera des Verf. zeigten sowohl schwache agglutinierende, als auch, wenigstens in größeren Dosen, komplementbindende Fähigkeiten. Es kann dies nicht weiter auffallen, da dieselben mit unfiltrierter Bouillon dargestellt waren.

Auch das Botulismustoxin und sein Antitoxin waren dazu berufen, einige Beiträge zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus zwischen Toxin und Antitoxin zu liefern. Nach Auffindung der spezifischen Antitoxine gegen Tetanus usw. mußte es natürlich interessieren, in welcher Weise diese Stoffe auf das Toxin einwirken. Wir wissen heute, daß bei diesem Vorgange, der zur Entgiftung des Toxins führt, weder die Mithilfe lebender Zellen nötig ist, noch daß eine direkte Zerstörung des Giftes stattfindet, sondern daß es sich dabei um eine chemische Umsetzung zu einer neuen, ungiftigen Verbindung handelt, aus der das Gift als solches unter gewissen Umständen wiedergewonnen werden kann. Ebenso wie dies für das Tetanus-, Diphtherie-, Pyocyaneus-, Schlangen- und Kreuzspinnengift demonstriert werden konnte, ließ sich nun auch für das Botulismusgift die Dissoziationsmöglichkeit der Toxin-Antitoxinverbindung erweisen. In dieser Hinsicht möchten wir vor allem der Versuche von Madsen[17], sowie von Otto & Sachs[23] Erwähnung tun. Nach Madsen sind Bruchteile (z. B. der 40.—80. Teil) von nahezu vollständig unwirksamen Botulismusgift-Antitoxinmischungen noch imstande, Meerschweinchen zu töten. Otto & Sachs konnten diese Befunde bestätigen, zu deren Erklärung sie annahmen, daß neutrale Toxin-Antitoxingemische beim Verdünnen eine Dissoziation erleiden, und konnten weiterhin feststellen, daß die Fähigkeit der Gemische, in Verdünnungen wieder giftig zu wirken, durch 24-stündiges Stehen nahezu verschwindet. Damit war gleichzeitig bewiesen, daß ebenso wie bei Diphtherie, Tetanus usw. die Reaktion zwischen Gift und Gegengift Zeit braucht, daß die Verbindung mit fortschreitender Kontaktdauer immer fester und endlich unzerreißbar wird. — Verf. selbst hat versucht, den Morgenrothschen[21] Dissoziationsversuch durch Säure auf das Botulismusgift zu übertragen. Es gelingt in der Tat auch bei diesem Gift, ebenso wie dies Morgenroth[21] für das Cobra- sowie Morgenroth & Willanen[22] für das Diphtheriegift gezeigt haben, die Vereinigung von Toxin und Antitoxin durch Säurezusatz zu verhindern und die in neutraler Lösung bereits eingetretene Bindung durch Ansäuern wieder zu spalten*). — Weiterhin ist es

*) Bezüglich der Einzelheiten dieser Versuche muß auf die Originalarbeit verwiesen werden.

Verf. aber gelungen, derartige Dissoziationserscheinungen noch durch einen anderen Versuch am lebenden Tiere zu demonstrieren.

Wir haben schon oben mitgeteilt, daß Botulismusserum auch wirksam ist, wenn es gemischt mit dem Toxin per os verabreicht wird. Es hat sich indessen bei den Versuchen des Verfassers gezeigt, daß dies nur dann zutrifft, wenn kleine Giftmengen (einfach tödliche Dosis) und relativ große Serumdosen in Anwendung gelangen. Wird die Giftmenge erhöht (10-fach tödliche Dosis), so gelingt es selbst mit den größten Serummengen nicht, die Tiere zu retten. Durch geeignete Wahl der Mengenverhältnisse von Toxin und Antitoxin kann man Gemische erhalten, welche bei subkutaner Injektion völlig neutral sind, während sie in den Magen eingeführt den Tod der Tiere herbeiführen. Ja, eine bestimmte Menge Serum kann, selbst wenn sie getrennt vom Toxin subkutan injiziert wird, genügen, um eine bestimmte Menge des intrastomachal verabreichten Giftes zu neutralisieren, während ein Gemisch gleichgroßer Dosen von Gift und Antitoxin vom Magendarmkanal aus noch tötet. Diese Befunde lassen sich nicht anders deuten, als daß nachträglich eine Dissoziation der neutralen Mischung im Verdauungstractus bzw. beim Durchtritt durch die Wandungen desselben stattfinden muß. In weiteren Versuchen ließ sich zeigen, daß auch nach tagelanger (4 bis 6 Tage) Aufbewahrung der Toxin-Antitoxingemische bei 37° die Bindung noch nicht eine derart feste geworden war, daß sie nicht im Magendarmkanal von Meerschweinchen wieder zersprengt worden wäre. Daß bei dieser Erscheinung die Säure des Magensaftes keine wesentliche Rolle spielen dürfte, ließ sich durch das Experiment dartun. Vielmehr wird man zur Erklärung dieses Phänomens annehmen müssen, daß biologische Vorgänge im Spiele sind, durch welche in gewisser Analogie zum Gelatinefilterversuch von Martin & Cherry[20] das Toxin leichter resorbiert wird bzw. leichter die Magendarmwand durchwandern kann, als das Antitoxin und daß hierdurch die Zerreißung der Toxin-Antitoxinverbindung bedingt wird. Vorstehend mitgeteilte Befunde besitzen auch einen gewissen praktischen Wert insofern, als sie zeigen, daß es wenig Sinn haben dürfte, beim Botulismus des Menschen das Heilserum per os zu verabreichen.

Ganz kurz seien zum Schlusse noch die Versuche Kempners & Schepilewskys[12] erwähnt, durch die erwiesen wurde, daß das Botulismusgift, ebenso wie das Tetanusgift (Wassermann & Takaki[28]) durch normale Gehirn- und Rückenmarkssubstanz des Meerschweinchens gebunden wird, eine Abschwächung seiner Wirksamkeit erleidet. Obwohl gewisse chemisch definierbare Bestandteile der Gehirnsubstanz, wie das Lecithin (in größerer Menge) und das Cholestearin eine ähnliche giftneutralisierende Wirksamkeit erkennen lassen, glauben K. & Sch., daß bei der Wirksamkeit der Gehirnsubstanz noch eine gewisse spezifische Quote im Spiele sei; denn erstens sind vom Lecithin und Cholestearin zur Erzielung des gleichen Effektes gleichgroße Mengen nötig, wie von der Gehirnsubstanz, und zweitens wirkt letztere im Gegensatz zum Lecithin und Cholestearin auch bei prophylaktischer Anwendung. — Eine ähnliche giftabschwächende Wirkung wie Lecithin zeigen auch Butter, Oel, Tyrosin und Antipyrin.

Literatur.

1. Brieger & Kempner, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 32.
2. van Ermengem, Arch. de Pharmacodynamie, Vol. 3, fasc. 3 u. 6, 1897.
3. — Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 1903, S. 637.
4. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 1, 1897.
5. Forssman, J., Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 463, 1905.
6. — Lunds Universitets Arsskrift, 1900.
7. Forssman & Lundström, Ann. de l'inst. Pasteur, 1902, p. 294.
8. Gaffky, Klin. Jahrbuch, Bd. 18, 91, 1907.
9. Kempner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 481, 1897.
10. — Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 35, 762, 1904.
11. Kempner & Pollack, Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 31.
12. Kempner & Schepilewsky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 213, 1898.
13. Landmann, G., Hyg. Rundschau, Bd. 4, 10, 1904.
14. Leuchs, J., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, 55, 1910.
15. Lippmann, Med. Klinik, 1910, Nr. 38.
16. Löffler, Gedenkschrift für Leuthold, Berlin 1906, S. 249.
17. Madsen, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 37, 373, 1905.
18. — Handb. d. Technik u. Methodik der Immunitätsforsch., Bd. 1, 137, 1908.
19. — Ebenda, Bd. 2, 134, 1908.
20. Martin & Cherry, Proc. of the Roy. Soc., Vol. 63, 420, 1898.
21. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 50.
22. Morgenroth & Willanen, Virch. Arch., Bd. 190, 371, 1907.
23. Otto & Sachs, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther., Bd. 3.
24. Römer, P., Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 857, 1900.
25. Tchitchkine, Annal. de l'inst. Pasteur, 1905, p. 335.
26. Wassermann, A., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 263, 1896.
27. Wassermann, A., & Citron, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 309, 1905.
28. Wassermann, A., & Takaki, Berl. klin. Wochenschr., 1898, S. 5.
29. de Waele, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 478, 1909.
30. Yoshida, Arch. f. Hyg., Bd. 69, H. 1.

Sachregister.

A.

Absperrungen s. „Quarantänen".

Abszesse bei Gasbrand 879, 883; durch Gonokokken 704; bei malignem Oedem 841; durch Meningokokken 616; durch Pneumokokken 561; durch Staphylokokken 381, 394; durch Streptokokken 478.

Acroleinreaktion des Staphylokokkenfarbstoffes 369.

Adrenalin, Anwendung bei Pest 213.

Aërobiose s. „Sauerstoffbedürfnis".

Affen, Empfänglichkeit für: Botulismus 916, 925, 930; Gonokokken u. Gon.-Gift 693, 721; Meningokokken 608; Microc. melitensis 432; Pest 192, 199, 306.

— Immunisierung gegen Pest 236, 238, 244—246.

Agar, Wachstum von: Bac. botulinus 920; Bac. oedematis maligni 849, 851, 852; Choleravibrio 27, 76; Gasbrandbacillen 894, 896, 901; Gonococcus 678; Meningococcus 597; Microc. melitensis 425; Pestbacillus 166, 216; Pneumococcus 518; Rauschbrandbacillen 794, 797; Staphylokokken 360; Streptokokken 458; Tetanusbacillus 742.

Agglomeration von Blutkörperchen durch Staphylokokkenfiltrate 372, 401.

Agglutination des Bac. oedematis maligni 846; der Choleravibrionen 60, 76, 126, 131, 134, durch Serum der Rekonvaleszenten u. nach Serumbehandlung 67; der Gasbrandbacillen 887; der Gonokokken 727; der Meningokokken 629; des Micrococcus melitensis 439; der Pestbacillen 218, 222, 235, 276, durch Serum der Rekonvaleszenten 282; der Pneumokokken 544, 552, 565, 570; der Rauschbrandbacillen 833; der Staphylokokken 401; der Streptokokken 501.

Aggressine bei Pestimmunisierung 247; bei Staphylokokken 379.

Akkommodationslähmung bei Botulismus 909, 913.

Aleppobeule, Mikrokokkenbefunde 414.

Alkalialbuminatgelatine, Wachstum von Choleravibrio 26; Microc. melitensis 427.

Alkalien, Wirkung auf Botulismustoxin 935; auf Tetanustoxin 759.

Alkohol, Wirkung auf Staphylokokken 365; auf Tetanustoxin 760.

Allantiasis s. „Botulismus".

Allergie bei Gonorrhöe 725.

Ameisen, Pestbacillen in 198, 324.

Ammoniak, Wirkung auf Streptokokken 465.

Ammonium sulfoichthyolicum, Wirkung auf Gonokokken 685.

— sulfuricum, Wirkung auf Tetanustoxin 760.

Amphibien, Empfänglichkeit für Pest 197, 199.

Amyloid, Erzeugung durch Staphylokokken 380.

Anaërobiose des Bac. botulinus 919, 921; des Bac. oedematis maligni 851; der Gasbranderreger 878, 894; des Rauschbrandbacillus 793; des Tetanusbacillus 741, 743.

Anaphylaxie bei Pestdiagnose 223.

Anaphylatoxin aus Pestbacillen 206.

Angina durch: Meningokokken 621; Pneumokokken 565, 568; Staphylokokken 389; Streptokokken 481.

Anilinfarben, Wirkung auf Staphylokokken 366.

Anpassungserscheinungen s. „Mutationserscheinungen".

Anreicherungsverfahren für: Meningokokken 600; Pestbacillen 217; Vibrionen 28, 74.

Ansteckungsverdächtige, Behandlung bei: Choleraepidemien 94; Genickstarreepidemien 627.

Anticholerin 114.

Antiendotoxine im: Meningokokkenserum 636, 638, 640; Pestserum 276; Pneumokokkenserum 540.

Antiformin, Wirkung auf Staphylokokken 366.
Antihämolysine gegen Staphylolysin 398.
Antikörper, Bordetsche, s. „Komplementbindungsreaktion".
Antileukozidin 398.
Antipyrin, Wirkung auf Farbstoffbildung der Staphylokokken 369.
Antistaphylolysin 372, 398; diagnost. Bedeutung 400.
Antiseptika, Wirkung auf: Bac. oedematis maligni 857; Choleravibrionen 34; Gonokokken 684; Maltafieberkokken 429; Meningokokken 606; Pestbacillen 181; Pneumokokken 522; Staphylokokken 363; Streptokokken 464; Tetanusgift 759.
Antitoxin gegen Botulismus-, Tetanus- usw. Toxin, s. „Botulismus-, Tetanus- usw. Antitoxin".
Anzeigepflicht bei Genickstarre 628; bei Pest 334.
Aphthen, Staphylokokken bei 389.
Appendicitis, Pneumokokken bei 568; Streptokokken bei 490.
Arctomys bobac, Pestübertragung durch 192, 286, 323.
Argentamin, Wirkung auf Gonokokken 685, 686.
Argentum nitricum, Wirkung auf: Gonokokken 685, 686; Meningokokken 606.
Argonin, Wirkung auf Gonokokken 685.
Arsenik bei Rattenvertilgung 327.
Arthigon-Behandlung der Gonorrhöe 731.
Arthritis s. „Gelenkerkrankungen".
Arthropoden, Empfänglichkeit für Pest 199.
Ascitesagar, Wachstum von: Bac. oedematis maligni 849; Gasbranderreger 894, 895, 898; Gonokokken 673; Meningokokken 594; Streptococcus mucosus 498.
Ascitesbouillon, Wachstum von: Gonokokken 682; Streptokokken 458.
Ascitesflüssigkeit, Wachstum von: Staphylokokken 359; Streptokokken 457.
Assanierung der Ortschaften, Bedeutung für: Cholerabekämpfung 95; Pestbekämpfung 329.
Aethylhydrocuprein, Wirkung bei Pneumokokkeninfektion 516, 580.
Atropinvergiftung, Differentialdiagnose gegen Botulismus 914.
Aetzkalk, Wirkung auf: Pestbacillen 182; Tetanusgift 759.
Auge, Staphylokokkeninfektionen 384, 386, 390.
Augenbindehaut s. „Conjunctiva".
Augenmuskellähmungen bei Botulismus 909.
Aurantia bei Färbung der Staphylokokken 356.
Austern, Botulismus durch 911.
Austrocknung, Wirkung auf: Choleravibrionen 33; Gonokokken 683; Maltafieberkokken 429; Meningokokken 605; Pestbacillen 176, 177; Pneumokokken 522, 523; Staphylokokken 362; Streptokokken 464.
Auswandererschiffe, Cholera auf 86.
Autanverfahren, Anwendung gegen Ungeziefer 332.
Autoinfektion bei Pneumonie 561.
Autovaccine bei Staphylomykosen 410.
Auxanographie zum Nachweis der Staphylotoxine 376.
Auswurf s. „Sputum".
Azoa als Rattenvertilgungsmittel 328.

B.

Bacillus acidi lactici, Wachstum auf Kochsalzagar 169.
—aërogenes aërophilus agilis als Gasbranderreger 879, 905.
—anthracis s. „Milzbrandbacillus".
—bifidus 488.
—botulinus, Entdeckung 915; Begünstigung durch andere Mikroorg. 912, 922; Gasbildung 922; Morphologie und Biologie 919; Saprophytismus 932, 936; Tierpathogenität 916, 924, 933; Toxinbildung 913, 916, 922, 923, 930, 934.
—cadaveris sporogenes als Gasbranderreger 879, 881, 896, 899, 900.
—cholerae gallinarum s. „Hühnercholerabacillus".
—Danysz 227; Involutionsformen 169; zur Rattenbekämpfung 327.
—emphysematos maligni (Stolz) 879, 888.
——— (Wicklein) 881.
—enteritidis sporogenes (Klein) als Gasbranderreger 811, 858, 879, 881, 883, 887, 889, 896, 899.
—fluorescens liquefaciens und putidus als Antagonist des Staphylococcus 360.
—Ghon-Sachs als Gasbranderreger 878, 882, 886, 887, 889, 891, 892, 896, 899.
—lactis aërogenes, Involutionsformen 169.
—liquefaciens pathogenes, Wachstum auf Kochsalzagar 169.
—mustelae suisepticus, Involutionsformen 169.
—Novy als Gasbranderreger 879, 882, 886, 887, 889, 891, 892, 896, 899.

Bacillus oedematis maligni 838, 849; Differenzierung 854, 858; Eintrittspforten 843; Färbung 849; Gasbildung 838, 840, 841, 842, 855; Immunisierungsversuche gegen 845; Kulturelles Verhalten 851; Sporenbildung 849, 869; Tierpathogenität 839; Toxinbildung 838, 845, 851; Verbreitung 843; Virulenz 844, 852, 858.
— perfringens 488.
— phlegmones emphysematosae (Welch-Fränkel) als Gasbranderreger 878, 882, 886, 887, 888, 891, 892, 896, 899, 901.
— phosphorescens, Wachstum auf Kochsalzagar 169.
— pneumoniae Friedländer 557, 559, 560.
— pseudotuberculosis rodentium, Beziehungen zum Pestbacillus 228; Beeinflussung durch Pestserum 220; Involutionsformen 169.
— putrificus (Bienstock) 881.
— pyocyaneus, Wachstum auf Kochsalzagar 169.
— radiatus 881.
— septicaemiae (Koch-Gaffky), Differenzierung vom Pestbacillus 229.
— spinosus 881.
— subtilis als Symbiont des Bac. botulinus 922.
— suipestifer, Involutionsformen 169.
— suisepticus, Beziehungen zum Pestbacillus 227, 228; Involutionsformen 169.
— tetani s. „Tetanusbacillus".
Bacterium coli als Gasbranderreger 879, 904.
— proteus als Gasbranderreger 879, 904.
Badewasser, Staphylokokken in 367.
Bakteriolysine, spezifische im: Choleraserum 122, 123, 131, 133; Meningokokkenserum 635, 638, 642; Pestserum 223, 277, 282.
Bakteriotropine, spezifische im: Meningokokkenserum 635, 638; Pestserum 278, 282; Pneumokokkenserum 565; Streptokokkenserum 504.
Bakterizidie in vitro bei Staphylokokken 405.
Bananen als Nährboden für Pestbacillen 173.
Bauchfellentzündung s. „Peritonitis".
Bacillen, pestähnliche 227.
Bacillenträger bei Cholera 84, 91; bei Pest 174, 289, 334.
Bekämpfungsmaßnahmen bei: Cholera 93; Genickstarre 626; Pest 325.
Belichtung s. „Licht".
Benzin, Wirkung auf Ungeziefer 332.
Bergwerke, Bedeutung für: Genickstarreverbreitung 625; Pneumonieverbreitung 565.
Bettzeug, Haltbarkeit von Pestbacillen in 176; Pestübertragung durch 288, 334.
Beulenpest 207, 210, 288.
s. auch „Pest".
Bielschwasser der Schiffe, Tetanusbacillen in 752.
Bindehaut s. „Conjunctiva".
Bismarckbraun bei Färbung der Staphylokokken 356.
Blähformen bei: Bac. oedematis maligni 845, 850; Gasbrandbacillen 886, 890; Rauschbrandbacillen 792, 796.
Blase s. „Harnblase".
Blausäure, Wirkung auf Flöhe 333.
Blennorrhoea neonatorum 698; Häufigkeit 707.
Blut, Untersuchung auf: Bac. oedematis maligni 844; Gonokokken 703, 705; Maltafieberkokken 443; Meningokokken 601, 611, 618; Pestbacillen 221, 231, 233, 234, 235; Pneumokokken 559; Staphylokokken 391, 395; Streptokokken (bei Scharlach) 483.
— Veränderung durch Staphylokokkenfiltrate 374.
Blutagar, Wachstum von: Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen 52; Gonokokken 677; Meningokokken 596; Pneumokokken 520; Staphylokokken 376; Streptokokken 462.
Blutalkaliagar nach Dieudonné, Wachstum d. Choleravibrionen 30, 58.
Blutalkalibouillon zur Anreicherung der Choleravibrionen 28.
Blutbouillon, Wachstum der Meningokokken 596.
Blutegel, Pestbacillen in 199.
Blutkörperchen, rote s. „Erythrocyten", weiße s. „Leukocyten".
Blutnährböden, Wachstum der Streptokokken 458.
Blutserum, Wachstum von: Bac. oedematis maligni 849, 852, 856; Choleravibrionen 28; Gasbrandbacillen 894; Gonokokken 671; Maltafieberkokken 427; Meningokokken 596; Pestbacillen 173; Pneumokokken 519; Rauschbrandbacillen 794, 799; Staphylokokken 359, 360; Streptokokken 457; Tetanusbacillen 742.
Blutungen bei Pest 211.
Blutwürste, Botulismus durch 910, 912.
Boden, Vorkommen bzw. Haltbarkeit von: Bac. oedematis maligni 839, 848, 869; Choleravibrionen 35, 83; Gasbrandbacillen 887; Maltafieberkokken 446; Meningokokken 605; Pestbacillen 176; Rauschbrandbacillen 805; Staphylokokken 367; Tetanusbacillen 745, 752, 753.

Bohnenbrei als Nährboden für Bac. botulinus 921.
Bohnenkonserven, Botulismus durch 911, 917.
Botulin s. „Botulismustoxin".
Botulismus 909, 911; Aetiologie 915; Geschichtliches 910; Immunität 934, 939; klin. Bild 913; Mischinfektionen 917; Obduktionsbefund 914, 930; Prophylaxe und Therapie 936.
Botulismusantitoxin 934, 936, 940; therapeutische Wirkung 943.
Botulismustoxin 913, 916, 934, 939; Immunisierung gegen 939; Resistenz 930, 935.
Bouillon, Wachstum von: Bac. botulinus 920; Choleravibrionen 28; Gasbrandbacillen 894; Maltafieberkokken 428; Meningokokken 598; Pestbacillen 171, 216; Pneumokokken 519; Staphylokokken 359, 368; Streptokokken 456; Tetanusbacillen 742.
Bradsotbacillus, Differenzierung vom Rauschbrandbacillus 809, 810, 811.
Bronchitis durch: Meningokokken 612; Pneumokokken 568; Streptokokken 486.
Bronchopneumonie s. „Lobulärpneumonie".
Brunnen, Choleraausbreitung durch 87.
Brustseuche der Pferde, Diplokokken bei 467; Streptokokken bei 494.
Brutstätten der Ratten 329.
Bubonen bei Pest 209, 210; bakteriologische Untersuchung 220, 223, 231, 232, 233.
Büchsenkonserven, Botulismus durch 911, 912, 917.
Bulbärparalyse, Differentialdiagnose gegen Botulismus 914.
Buttersäurebacillus, Verhältnis zu den Gasbranderregern 888; zu den Rauschbrandbacillen 789.

C.

Calciumsuperoxyd, Wirkung auf Tetanustoxin 760.
Ceratophyllus fasciatus als Pestüberträger 309.
Cerebrospinalmeningitis siehe „Meningitis cerebr.".
Chapoteaut-Agar, Wachstum der Meningokokken 597.
Chemikalien s. „Antiseptika".
Chemotaxis bei malignem Oedem 843; bei Staphylokokkeninfektionen 393; durch Staphylokokkenfiltrate 375, 379.
Chemotherapie bei Pneumokokkeninfektionen 516.
Chinin, Wirkung bei Pneumonie 580.
Chlor, Wirkung auf Choleravibrionen 34.
Chlorkalk, Wirkung auf: Choleravibrionen 34; Meningokokken 606; Pestbacillen 182.
Chloroform, Wirkung auf: Choleravibrionen 34; Staphylokokken 365.
Cholera, Bekämpfung 93; Dauerausscheider bei 79, 84; Diagnose 55, 72; Disposition 19, 41; endemische Herde 80, 85; Epidemiologie 79; Geschichtliches 1; Immunität 110, Wesen 120, spezif. Bedeutung 128; aktive Immunisierung 111; passive Immunisierung 117; Inkubationsdauer 44; klin. Verlauf 41; Obduktionsbefund 17; Prophylaxe 91; Therapie 96.
Choleragift 45, 119, 120; Resistenz 47.
Cholerarotreaktion 29.
Choleraserum, Bestimmung des Agglutinations- und des bakteriolytischen Titers 66; Herstellung für diagn. Zwecke 134, 135; Immunisierungswert 118; therapeutische Verwendung 97, 143.
Choleratyphoid 18.
Choleravibrio, ätiologische Bedeutung 18, 43; Differenzierung 55, 60, 72, 76; Entdeckung 15; Färbbarkeit 24; Giftbildung 45; Hämolysinbildung 50; kulturelles Verhalten 24; Morphologie 19; Mutationen 26; Nachweis in Schnitten 24; Resistenz 33; Sauerstoffbedürfnis 28; Tierpathogenität 35; Variabilität 23; Virulenz 40.
Cholesterin, Wirkung auf Botulismustoxin 935; auf Tetanustoxin 769.
Chorea bei Gonorrhöe 705; Streptokokken bei 485.
Chrysoidin bei Färbung der Staphylokokken 356.
Claytongas, Rattenbekämpfung durch 330.
Clostridium foetidum 881.
Coccobacteria septica 454.
Coccus salivarius septicus 414.
Conjunctiva als Eintrittspforte von: Bac. oedematis maligni 843; Pestbacillen 186, 207.
— Erkrankung bei Gonorrhöe 696, 698, 706.
— Staphylokokken auf 367.
Conjunctivalreaktion bei Pest 223.
Conjunctivitis durch: Gonokokken 691, 698; Meningokokken 612; Pestbacillen 207; Pneumokokken 568; Staphylokokken 385, 390; Streptokokken 484.
Cornea, Veränderungen durch: Pneumokokken 568; Staphylokokken 384, 393.

Coryza contagiosa der Pferde s. „Druse".
Ctenocephalus canis als Pestüberträger 309.
Ctenopsylla musculi als Pestüberträger 309.
Cyclitis bei Gonorrhöe 706.
Cylin, Wirkung auf Pestbacillen 183.
Cystitis durch: Gonokokken 699; Pneumokokken 568; Staphylokokken 384, 390.

D.

Dampf, Wirkung auf: Rauschbrandsporen 801; Sporen des Bac. oedematis maligni 850; Tetanussporen 744.
Darm als Eintrittspforte für: Bac. oedematis maligni 839; Gasbranderreger 888.
— Veränderungen bei: Cholera 17; Pest 184, 189, 191, 194, 208; Meningitis 617; Staphylokokkeninfektion 374, 389; Streptokokkeninfektion 487.
Dauerausscheider bei Cholera 79; bei Genickstarre 619; bei Pest 174, 289, 334.
Degenerationsformen bei: Bac. oedematis maligni 845, 850; Choleravibrionen 20; Gasbranderregern 886; Gonokokken 682; Maltafieberkokken 424; Meningokokken 593; Pestbacillen 161, 169, 215, 224; Rauschbrandbacillen 792, 796.
Dejekte s. „Faeces".
Desinfektion bei Cholera 91, 94; bei Genickstarre 628; bei Pest 183, 331.
Desinfektionsmittel s. „Antiseptica".
Deuterotoxin des Tetanustoxins 769.
Deutschmann-Serum, Anwendung bei Pneumonie 580.
Dextrose, Beeinflussung durch: Bac. oedematis maligni 845, 850; Gonokokken 692; Meningokokken 599; Pestbacillen 173.
Dextrose-Peptonwasser, Wachstum der Pneumokokken 560.
Diphtherie, Staphylokokkenbefunde 389; Streptokokkenbefunde 482.
Diphtherieserum, Anwendung bei Pneumonie 580.
Diplococcus catarrhalis 481, 484.
— crassus 599, 603, 630.
— flavus 481, 599, 603, 632, 691, 693.
— intestinalis major u. minor 488.
— pneumoniae s. „Pneumococcus".
Diplokokken als Mischinfektionserreger bei Pest 209.
Diplostreptococcus pleuropneumoniae 494.
Disposition, Bedeutung bei: Cholera 19, 41; Genickstarre 624, 625; Pest 206; Streptokokkeninfektionen 470, 477.
Doppelfärbungen für Gonokokken 664.
Doppelsehen bei Botulismus 913.
Druse der Pferde, Streptokokken bei 494.
Drüsenpest s. „Beulenpest".
Dulcit, Beeinflussung durch Wachstum der: Meningokokken 599; Pestbacillen 173; Streptokokken 461.
Dyadenform der Staphylokokken 357.
Dysenterie, Streptokokken bei 488, 489.

E.

Eichhörnchen, Empfänglichkeit für Pest 191.
Eidechsen, Empfänglichkeit für Pest 197.
Eidotteragar, Wachstum der Gonokokken 676.
Eier als Nährboden für Choleravibrionen 29; Staphylokokken in 368.
Eiereiweiß als Nährboden für Gonokokken 676.
Eigenbewegung bei: Bac. botulinus 919; Bac. oedematis maligni 849; Choleravibrionen 19; Gasbrandbacillen 886, 889, 901; Pestbacillen 164; Rauschbrandbacillen 790; Tetanusbacillen 740.
Eintrittspforten des: Choleravibrio 85; Meningococcus 617; Pestbacillus 206, 289; Tetanusbacillus 745.
Eintrocknung s. „Austrocknung".
Eisenbahnwagen, Tetanusbacillen in 753.
Eisenchlorid, Wirkung auf Streptokokken 465.
Eiter, Haltbarkeit der Pestbacillen in 174, 175; Nachweis der: Staphylokokken, Streptokokken 479; Meningokokken 600; Gonokokken 659.
Eiterungen durch: Bac. oedematis maligni 841; Gasbrandbacillen 879, 883; Gonokokken 704; Maltafieberkokken 439; Meningokokken 615, 616; Pneumokokken 561; Staphylokokken 381; Streptokokken 478.
Eiweiß, Veränderung durch Staphylokokken 370.
Eiweißfreie Nährböden, Wachstum der Staphylokokken 358.
Ekzeme durch Staphylokokken und deren Gifte 387, 388.
Elektivnährböden siehe „Spezialnährböden".
Elektr. Strom, Wirkung auf Staphylokokken 362.

El Tor-Vibrionen 52; Giftwirkungen 49, 72; Hämolysinbildung 52, 72; Verhalten bei Immunitätsreaktionen 61, 68, 71.
Embolien bei Staphylokokkeninfektionen 395.
Empyem durch: Meningokokken 613; Staphylokokken 384, 390; Streptokokken 481.
Endemien bei Cholera 80, 85; bei Pest 284.
Endo-Agar s. „Fuchsin-Agar".
Endocarditis durch: Gonokokken 704; Meningokokken 613; Pneumokokken 560, 568; Staphylokokken 382, 390, 392, 394, 395; Streptokokken 484.
Endometritis durch Gasbrandbacillen 881; Streptokokken 491.
Endothelien, Veränderung durch Botulismustoxin 931.
Endotoxine der: Choleravibrionen 46; Gonokokken 727; Meningokokken 609; Pestbacillen 204, 242; Pneumokokken 534.
Ente, Empfänglichkeit für: malignes Oedem 840, 845; Pest 306; Rauschbrand 805.
Enteritis durch: Pneumokokken 568; Staphylokokken 389; Streptokokken 488.
Enteritisbacillus (Klein) 879, 881, 883, 887, 889, 896, 899; Differenzierung vom Bac. oedemat. mal. 858; vom Rauschbrandbacillus 811.
Entrattung von Schiffen 330.
Entzündung durch: Gonokokken 697; Meningokokken 615, 617; Pneumokokken 568; Staphylokokken 381, 386, 387; Streptokokken 475.
Eosin als Farbstoff für Staphylokokkenpräparate 356; Wirkung auf Tetanusgift 760.
Epidemiologie bei: Cholera 79; Genickstarre 619; Maltafieber 445; Pest 284, 324; Pneumonien 557, 562, 565; Tetanus 744, 747.
Epididymitis durch Gonokokken 700; Vaccinbehandlung 732; durch Pneumokokken 568.
Erblindungen durch: Botulismus 909, 913; Gonokokken 708.
Erde, Vorkommen bzw. Haltbarkeit von: Bac. oedematis maligni 839, 848, 869; Choleravibrionen 35, 83; Gasbrandbacillen 887; Maltafieberkokken 446; Meningokokken 605; Pestbacillen 176; Rauschbrandbacillen 805; Staphylokokken 367; Tetanusbacillen 745, 752, 753.
Erdhörnchen, Empfänglichkeit für Pest 192, 303, 323.
Erkältung, Bedeutung für Pneumonie-Entwickelung 564.
Erysipel durch: Pneumokokken 568; Staphylokokken 383, 389; Streptokokken 475.
Erysipelas bullosum 475; errans s. vagans 475; gangraenosum 476; migrans 475; phlegmonosum 476.
Erysipèle broncé 880.
Erytheme durch Streptokokken 479, 485.
Erythrit, Beeinflussung durch Streptokokken 461.
Erythrocyten, Beeinflussung durch: Staphylokokken 371; Tetanusgift 769.
Erythrogranulose in Rauschbrandbacillen 792.
Esel, Empfänglichkeit für: malignes Oedem 840; Maltafieber 431; Rauschbrand 805; Tetanus 750.
— Immunisierung gegen Cholera 115, 116.
Eselserum, Wachstum der Streptokokken 458.
Essigsäure, Wirkung auf: Pestbacillen 182; Staphylokokken 363; Tetanusgift 759.
Euter-Erkrankungen durch: Staphylokokken 391; Streptokokken 488, 494.
Exantheme bei Streptokokkeninfektionen 479.
Exsudate, Staphylokokken in 388.

F.

Faeces, Aussehen bei Cholera 43.
— Nachweis von Choleravibrionen 56; von Pestbacillen 222.
— Vorkommen und Lebensfähigkeit von: Choleravibrionen 34; Gasbranderregern 888; Maltafieberkokken 441; Pestbacillen 175, 288, 306; Staphylokokken 367; Streptokokken 488; Tetanusbacillen 753.
Fadenbildung bei: Bac. botulinus 919; Gasbrandbacillen 886, 901; Tetanusbacillen 740.
Fadenimpfung bei Rauschbrand 821.
Farbstoffbildung bei: Meningokokken 596; Pneumokokken 521; Staphylokokken 360, 369.
Färbung des: Bac. botulinus 919; Bac. oedematis maligni 849; Choleravibrio 24; Gonococcus 660, 663, 666, 669; Meningococcus 593; Micrococcus melitensis 425; Pestbacillus 162; Pneumococcus 517, 518; Staphylococcus 356; Streptococcus 455, 456.
Fäulnis, Wirkung auf: Botulismustoxin 935; Choleravibrionen 34; Pestbacillen 177, 225; Staphylokokken 363.
Fäulnisbakterien, Begünstigung des Bac. botulinus durch 912.

Fehlböden, Tetanusbacillen in 753.
Feldratte, Empfänglichkeit für Pest 187; epidemiol. Bedeutung bei Pest 291.
Fermentwirkung bei: Bac. botulinus 920, 922; Bac. oedematis maligni 845; Staphylokokken 369, 375.
Ferrocyankalium, Wirkung auf Tetanustoxin 760.
Fette, Veränderung durch Staphylokokken 368.
Fettsäuren, Bindung von Tetanusgift durch 769.
Feuchtigkeitsbedürfnis der: Choleravibrionen 33; Gonokokken 683; Meningokokken 605; Pestbacillen 166; Streptokokken 458.
Fibrin, Wirkung der Staphylokokken auf 370.
Fieber bei Botulismus 913; bei Cholera 43; bei Maltafieber 434; bei Pest 208; durch Staphylokokkenfiltrate 374; bei Tetanus 748, 749.
Filterwerke, Ueberwachung zu Cholerazeiten 96.
Fischbouillon, Wachstum von Pestbacillen 172.
Fische, Empfänglichkeit für Bac. botulinus 928; für Pestbacillen 197, 306.
— Haltbarkeit von Pestbacillen in 174.
Fischleimgelatine, Wachstum von Streptokokken 459.
Fischspeisen, Botulismus durch 911, 912.
Fledermaus, Empfänglichkeit für Pest 174, 195, 199, 306.
Fleisch, Haltbarkeit von Pestbacillen auf 176; Botulismusübertragung durch 910, 912, 915.
Fleischkäse, Botulismus durch 911.
Fleischpulver als Impfstoff bei Rauschbrand-Schutzimpfung 823.
Fleischvergiftung durch Bac. botulinus s. „Botulismus".
Fliegen, Aufnahme von Pestbacillen 198.
Flöhe, Haltbarkeit von Pestbacillen in 198, 199; Naturgeschichte 308; Pestübertragung durch 207, 289, 307, 311, 321; Untersuchung auf Pestbacillen 230.
Flößerverkehr, Bedeutung für Choleraausbreitung 81.
Formaldehyd, Wirkung auf: Meningokokken 606; Pestbacillen 183; Staphylokokken 366.
Frakturen s. „Knochenbrüche".
Frettchen, Empfänglichkeit für Pest 195; Rattenvertilgung durch 327.
Frettchenseuchebacillus, Involutionsformen 169.
Friedländer-Pneumonie 557.
Frosch, Empfänglichkeit für: Botulismustoxin 928; Pest 197; Tetanusgift 762.
Fruchtwasser als Nährboden für Staphylokokken 359; Vorkommen von Staphylokokken in 391.
Fuchsin-Agar, Wachstum der Staphylokokken 360.
Furunkel durch: Meningokokken 611; Staphylokokken 386, 388.

G.

Galaktose, Beeinflussung durch Gasbranderreger 891; Meningokokken 599; Pestbacillen 173.
Galle zur Anreicherung von Choleravibrionen 28, 59; als Nährboden für Staphylokokken 359; Vorkommen von Staphylokokken in 367, 382; Wirkung auf Pneumokokken 525, auf Streptokokken 499.
Gallenblase, Choleravibrionen in 18; Staphylokokken in 382.
Galt, gelber der Kühe und Ziegen 494.
Gangrène foudroyante s. „Gasbrand".
Gans, Empfänglichkeit für: Pest 306; Staphylokokkeninfektion 392; Tetanusgift 762, 772.
Gänsepasteten, Botulismus durch 911.
Gartenerde, Vorkommen von: Bac. oedematis maligni 839, 848; Gasbranderregern 887; Tetanusbacillen 753.
Gärtner-Gruppe, Beziehungen zum Pestbacillus 230, 328.
Gärwirkungen durch: Bac. botulinus 920, 922; Bac. oedematis maligni 845; Staphylokokken 369, 375.
Gasbildung bei: Bac. botulinus 922; Bac. oedematis maligni 839; Rauschbrandbacillus 791; Gasbrandbacillen 880—883; Tetanusbacillus 743.
Gasbrand, Differentialdiagnose geg. Rauschbrand 807; Erreger 878; Geschichtliches 879; histologische Veränderungen 883; Immunisierungsversuche gegen 887; Obduktionsbefund 880; Verlauf 880.
Gasbrandbacillen, anaërobe 878; Differenzierung 900; Eigenbewegung 886, 901; Gasbildung 880—883; Geißeln 889; Involutionsformen 886; Kapselbildung 886, 889, 901; Kettenbildung 886; Morphologie und Biologie in Kulturen 888, 894, 897; Sporenbildung 887, 891, 893, 901; Sporenresistenz 899, 901; Tierpathogenität 882; Toxinbildung 882, 887; Verhalten im Tierkörper 885; Virulenz 895; Vorkommen in der Außenwelt 887.
— aërobe 904.
Gaumentonsillen s. „Tonsillen".
Gebrauchsgegenstände als Infektionsquellen bei: Cholera 85; Genickstarre 619; Gonorrhöe 683; Pest 334; Pneumonie 562.

Geburtsrauschbrand des Rindes 839, 846, 879, 882, 884, 886.
Geflügel, Empfänglichkeit für bzw. Immunität bei: Botulismus 916, 927, 930; Meningokokken 608; malign. Oedem 840, 868; Pest 305; Pneumokokken 531, 554; Rauschbrand 805; Staphylokokken 386, 392; Streptokokken 467; Tetanus 750, 762, 772.
Gehirn, Veränderungen durch: Botulismustoxin 914, 931; Meningokokken 615; Staphylokokken 382, 390; Tetanustoxin 749.
Gehirnemulsion, Wirkung auf: Botulismustoxin 935; Tetanustoxin 768.
Geißeln bei: Bac. botulinus 919; Bac. oedematis maligni 849; Choleravibrionen 19; Gasbrandbacillen 889; Pestbacillen 164; Tetanusbacillen 740.
Gelatinase in Staphylokokkenfiltraten 375.
Gelatine, Wachstum von: Bac. botulinus 920; Bac. oedematis maligni 853, 855; Choleravibrio 24, 55, 76; Gasbrandbacillen 894, 896, 901; Meningococcus 598; Micrococcus melitensis 427; Pestbacillus 170, 216; Pneumococcus 519; Rauschbrandbacillus 794, 797, 799; Staphylokokken 359, 369; Streptokokken 459; Tetanusbacillus 742.
Gelenkerkrankungen durch: Gonokokken 694, 703; Meningokokken 611; Pneumokokken 561, 568; Staphylokokken 382, 383, 388, 389; Streptokokken 476, 484.
Gelenkrheumatismus s. „Polyarthritis".
Gemüsekonserven, Botulismus durch 911, 917.
Generatorgas bei Rattenbekämpfung 331.
Genickstarre s. „Meningitis cerebrospin. epid.".
Genitalschleimhäute, Erkrankungen durch Gonokokken 698.
Gesundheitspässe für Schiffe bei: Choleraepidemien 91, 94; Pestepidemien 325.
Gewebsstücke, Reduktionswirkung bei Züchtung von: Bac. botulinus 922; Bac. oedematis maligni 852; Gasbranderregern 899; Rauschbrandbacillus 795; Tetanusbacillus 743.
Ghon-Sachsscher Gasbrandbacillus 878, 882, 886, 887, 889, 891, 892, 896, 899; Differenzierung gegen Bac. oedem. mal. 859.
Giftbildung s. „Toxinbildung".
Gifte zur Rattenvertilgung 327.
Giftstoffe s. „Endotoxine" und „Toxinbildung".
Glabrifizine 125; s. auch „Agglutinine".
Glukose, Beeinflussung durch Pestbacillen 173.
Glykogen, Wirkung auf: Gasbrandbacillen 891; Staphylokokken 366.
Glyzerin, Beeinflussung durch Streptokokken 461.
Glyzerinagar, Wachstum von: Gasbrandbacillen 894, 898; Micrococcus melitensis 426; Pestbacillen 165, 173; Pneumokokken 520; Staphylokokken 360; Streptokokken 461.
Goldkaliumcyanid, Wirkung auf Streptokokken 465.
Gonococcus, Degenerationsformen 682; Differenzierung 667, 687; Entdeckung 656; Färbemethoden 660, 663, 666, 669; Form und Größe 658; Immunisierung gegen 726; intracelluläre Lagerung 659; kulturelles Verhalten 670, 681; Resistenz 683; Temperaturanforderungen 681; Tierpathogenität 693; Toxinbildung 721, 727; Virulenz 684; Vitalfärbung 660, 666.
Gonokokkensera 727; praktische Verwertung 729.
Gonorrhöe, Allgemeinerkrankung bei 702; Bedeutung als Volksseuche 706; Diagnose 687; Disposition der einzelnen Gewebe und Organe 698, 723; Geschichtliches 655; Histologie des Schleimhautprozesses 696; Immunität, natürliche angeborene 721, erworbene 723; klinische Erscheinungen 698; Prophylaxe 708; Serumbehandlung 729; Uebertragung 655; Vaccinbehandlung 730.
Gramsche Färbung, Verhalten von: Bac. botulinus 919; Bac. oedematis maligni 849; Choleravibrio 24; Gasbranderreger 889; Gonococcus 667; Meningococcus 593; Microc. melitensis 425; Pestbacillus 163; Pneumococcus 517; Rauschbrandbacillus 792; Staphylokokken 356; Streptokokken 455, 456.
Granuloseinfiltration bei: Bac. oedematis maligni 845, 850; Gasbrandbacillen 886, 889; Rauschbrandbacillus 792.
Grundwasser, in Beziehung zur Choleraepidemiologie 83.
Gruppenagglutination bei Diagnose der: Cholera 135; Pest 220.
Guajakol, Anwendung bei Meningokokkenträgern 627.

H.

Haare, Staphylokokken an 367.
Hämatoxylin bei Staphylokokkenfärbung 356.
Hämoglobinagar (Esch), Wachstum des Choleravibrio 31.

Hämolysine der: Choleravibrionen 50, 51; Pestbacillen 203; Staphylokokken 359; Streptokokken 462, 471, 491, 499.
Hammelblutagar bei Hämolyseversuchen 52.
Hammelblut-Maltose-Ascitesagar nach Esch 595.
Hammelblutserum, Wachstum der Gonokokken 671.
Harn, Ausscheidung von: Gonokokken 664, Pestbacillen 209, Pneumokokken 563; Haltbarkeit von Pestbacillen in 177; als Nährboden für Staphylokokken 359; Uebertragung der Pest durch 288, 306; Untersuchung auf Pestbacillen 170, 222; Verhalten bei Maltafieber 435, 442, 444.
Harnblase, Gonokokkeninfektion 699; Schleimhautemphysem 885.
Harnröhre, Erkrankung bei: Gasbrand 885; Gonorrhöe 696; Vorkommen von Staphylokokken 367.
Hasen, Staphylokokkeninfektionen 392.
Hausratte, Empfänglichkeit für Pest 187.
Haustiere, Erkrankungen an: mal. Oedem 865, 869; Pest 305; Streptokokkeninfektionen 494; Tetanus 749.
Haut, Verhalten bei: Cholera 43; Gonorrhöe 706; Gasbrand 880, 883, 900; malignem Oedem 838, 840, 842; Maltafieber 437; Pest 184, 188, 207, 211, 289; Rauschbrand 790; Staphylokokkeninfektion 388; Streptokokkeninfektion 475; Tetanus 738, 745, 746.
— Vorkommen von Staphylokokken auf 367.
Häute, seröse, Erkrankung bei Gonorrhöe 703.
Hautpest 211.
Hautreaktion s. „Kutanreaktion".
Heilserumbehandlung s. „Serumtherapie".
Herpesbläschen, Meningokokken in 611.
Herz, Schaumbildung bei Gasbrand 885; Veränderungen bei Meningitis 616, 619.
Herzklappen, Erkrankungen durch: Gonokokken 703, 704; Meningokokken 613; Pneumokokken 560, 568; Staphylokokken 382, 390, 392, 394, 395; Streptokokken 484.
Herzmuskel, Veränderung bei Staphylokokkeninfektion 396, 397.
Herzschwäche bei Cholera 43; bei Pest 208.
Hippursäure, Wirkung der Staphylokokken auf 368.
Hirnabszesse durch: Meningokokken 616; Pneumokokken 561; Staphylokokken 389.
Hirnagar u. -bouillon als Nährboden für Pneumokokken 520.
Hirnbrei als Nährboden für: Bac. oedematis maligni 849, 851, 855; Gasbranderreger 891, 894, 897; Rauschbrandbacillen 794, 795, 797, 799, 803; Tetanusbacillen 743.
Hirnemulsion, Wirkung auf: Botulismustoxin 935; Tetanustoxin 768.
Histopin, Anwendung bei Staphylokokkeninfektionen 412.
Hitze, Wirkung auf: Bac. oedematis maligni 850, 857; Choleravibrio 33; Gasbranderreger 899, 901; Gonokokken 684; Meningokokken 604; Micrococcus melitensis 429; Pestbacillus 175, 179, 180; Pneumococcus 522; Rauschbrandsporen 800; Staphylokokken 361; Streptokokken 466; Tetanustoxin 759.
Holzrauch, Wirkung auf Pestbacillen 183.
Hoplopsyllus anomalus als Pestüberträger 323.
Hospitalepidemien durch: Streptokokken 476; Tetanusbacillen 744, 747.
Huhn, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 916, 927, 930; Bac. oedem. maligni 840, 868; Pestbacillen 305; Pneumokokken 531, 554; Rauschbrandbacillen 805; Tetanusgift 762, 772.
Hühnercholerabacillen, Beziehung zu den Pestbacillen 228; Involutionsformen 169.
Hühnereier als Nährboden für: Choleravibrionen 29; Pneumokokken 520.
— Staphylokokken in 368.
Hühnereiweiß, Wachstum des Gonococcus 676; Pestbacillus 173.
Hühnerfloh als Pestüberträger 309.
Hund, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 916, 927, 929, 930; Bac. oedematis maligni 840, 868, 875; Choleravibrionen 39; Gonokokken u. Gon.-Gifte 693, 694, 721; Microc. melitensis 432; Meningokokken 608; Pestbacillus 193; Pneumococcus 531, 532; Rauschbrandbacillus 805; Staphylokokken 386, 392; Streptokokken 467; Tetanusbacillen und Tetanustoxin 750, 762.
— Immunisierung gegen Cholera 116.
— als Rattenfänger 327.
Hundefloh als Pestüberträger 309.
Hundspavian, Empfänglichkeit für Meningokokken 609.
Hüttenarbeiter, Pneumonie-Häufigkeit 565.
Hyäne, Empfänglichkeit für Pest 195.
Hydrargyrum bichloratum s. „Sublimat".
Hydrocarbon, Wirkung auf Ungeziefer 332.

Hydrocelenflüssigkeit als Nährboden für: Gonokokken 673; Meningokokken 594; Streptococcus mucosus 497.
Hyoscyamin-Vergiftung, Differentialdiagnose gegen Botulismus 914.
Hypopyonkeratitis, Staphylokokken bei 390.

I.

Ichneumonratte, Empfänglichkeit für Pest 195.
Ichthyosismus 911, 914.
Ikterus bei Gasbrand 880.
Immunität gegen: Botulismus 934, 939; Cholera 110; Gasbrand 887; Gonokokkeninfektion 721; Maltafieber 444; Meningitis cerebrospin. epid. 629; malignes Oedem 845; Pest 235; Pneumokokken 535; Staphylokokken 398; Streptokokken 499, 503; Tetanus 770.
Immunitätsreaktionen s. „Agglutination", „Bakteriolysine", „Bakteriotropine", „Präzipitine", „Komplementbindungsreaktion".
Impetigo, Staphylokokken bei 388; Streptokokken bei 479.
Impfstoffe zur Immunisierung gegen: Bac. botulinus 834, 839; Bac. oedem. maligni 845; Choleravibrionen 111; Gonokokken 726, 730; Meningokokken 631, 637; Pestbacillen 236, 239, 242; Pneumokokken 535; Staphylokokken 398; Streptokokken 500; Tetanusbacillen 771.
Indolbildung bei: Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen 29, 63; Pestbacillen 173; Staphylokokken 368.
Influenzabacillen als Symbionten der Staphylokokken 361.
Inhalation von: Bacillen des malig. Oedems 843; Choleravibrionen 85; Meningokokken 623; Pestbacillen 186, 208; Pneumokokken 563, 565.
Inkubationsdauer bei: Botulismus 914; Cholera 44; Erysipel 475; Maltafieber 445; Pest 208; Tetanus 747.
Insekten als Ueberträger bei: Genickstarre 624; Maltafieber 447; Pest 198, 306.
Intestinaltraktus s. „Magendarmkanal".
Inulin, Beeinflussung durch: Meningokokken 599; Streptokokken 461.
Involutionsformen bei: Bac. oedematis maligni 845, 850; Choleravibrionen 20; Gasbranderregern 886; Gonokokken 682; Maltafieberkokken 424; Meningokokken 593; Pestbacillen 161, 169, 215, 224; Rauschbrandbacillen 792, 796.
Iritis bei Gonorrhöe 706; durch Staphylokokken 385.
Ischias bei Gonorrhöe 705.
Isodulcit, Beeinflussung durch Streptokokken 461.
Iso-Izal bei Ungezieferver nichtung 333.
Isolierungsmaßnahmen bei: Cholera 94; Genickstarre 628; Pest 334.

J.

Jodoform, Wirkung auf: Flöhe 333; Staphylokokken 365.
Jodtrichlorid, Wirkung auf: Streptokokken 465; Tetanusgift 760.

K.

Kachexie bei Tetanusvergiftung 769.
Kadaver s. „Leichen".
Kalb, Empfänglichkeit für Pest 305.
Kalbefieber, Staphylokokken bei 391; Streptokokken bei 495.
Kalbsblutagar für Hämolyseversuche 53.
Kalbsbouillon als Nährboden für Pestbacillen 172.
Kalilauge, Wirkung auf Tetanusgift 759.
Kaliumpermanganat, Wirkung auf: Gonokokken 685; Pestbacillen 183; Tetanustoxin 760.
Kalkmilch, Wirkung auf Choleravibrionen 34; Pestbacillen 182.
Kälte, Wirkung auf: Choleravibrionen 33; Gasbrandbacillen 900; Gonokokken 684; Meningokokken 604; Pestbacillen 180; Pneumokokken 522; Rauschbrandbacillen 800; Staphylokokken 362; Streptokokken 466.
Kanäle als Brutstätte der Ratten 330.
Kanaljauche, Haltbarkeit der Choleravibrionen in 34.
Kaninchen, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 916, 924, 928, 929, 930; Bac. oedematis maligni 838, 840, 875; Choleravibrionen 36, 37, 48; Gasbranderreger 882; Gonokokken und Gon.-Gifte 693, 721; Maltafieberkokken 430; Meningokokken 606, 608; Pestbacillen 192, 306; Pneumokokken 528, 555; Rauschbrandbacillen 805, 806; Staphylokokken 381; Streptokokken 467; Tetanustoxin 761, 762, 763.
— Immunisierung gegen: Cholera 115, 130; Pest 238; Tetanus 773.
Kaninchenblut, Wachstum des Tetanusbacillus in 742.
Kaninchenblutagar als Gonokokken-Nährboden 678.
Kaninchengalle, Wirkung auf: Pneumokokken 525; Streptokokken 499.

Kaninchenserum als Nährboden für Streptokokken 458.
Kapselbildung bei: Gasbrandbacillen 886, 889, 901; Pestbacillen 163; Pneumokokken 517; Rauschbrandbacillen 792; Staphylokokken 356; Streptokokken 455, 495.
Karbollysoform, Wirkung auf Staphylokokken 365.
Karbolsäure, Wirkung auf: Choleravibrionen 34; Gonokokken 685; Meningokokken 606; Micrc. melitensis 429; Pestbacillen 181; Rauschbrandbacillen 802; Staphylokokken 365; Streptokokken 465; Tetanussporen 744; Tetanustoxin 759.
Karbolschwefelsäure, Wirkung auf Pestbacillen 181.
Kartoffel als Nährboden für: Bac. oedematis maligni 857; Choleravibrio 28; Gasbrandbacillen 894, 899; Maltafieberkokken 428; Meningokokken 598; Pestbacillus 173; Pneumococcus 519; Staphylokokken 360; Streptokokken 459; Tetanusbacillus 742.
Käse, Staphylokokken in 367.
Kasernenepidemien bei Genickstarre 625.
Kastration, malignes Oedem nach 839; Tetanus nach 749.
Katze, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 916, 926, 930; Bac. oedem. maligni 840, 845; Choleravibrionen 39; Pestbacillen 174, 194; Pneumokokken 531; Rauschbrandbacillen 805; Staphylokokken 392; Streptokokken 467; Tetanustoxin 762, 763. — Rattenvertilgung durch 327.
Katzenflöhe als Pestüberträger 309.
Keimträger s. „Bacillenträger“ und „Kokkenträger“.
Kerne der Staphylokokken 357.
Kerosinöl, Wirkung auf Ungeziefer 332.
Kettenbildung bei: Bac. oedematis maligni 849; Gasbrandbacillen 886; Maltafieberkokken 423; Pestbacillen 173; Pneumokokken 516, 519; Streptokokken 455, 456.
Kiebitzeier als Nährboden für Gonokokken 676.
Kieferhöhle, Staphylokokken in 390.
Klatschpräparate von: Gasbrandbacillen 886; Gonokokkenkolonien 682; Pestkolonien 170.
Kleider als Infektionsquelle für: Cholera 85; Genickstarre 623; Pest 176, 179, 288, 290, 334; Tetanus 753.
Knochenbrüche als disponierendes Moment für: Gasbrand 880, 885; malignes Oedem 839; Tetanus 746.
Knochenmark, Veränderungen bei Cholera 18.
Kochsalzagar, Wachstum von: Pestbacillen 168; Staphylokokken 358.
Kochsalzinfusion bei Cholera 96.
Kohlengruben, Bedeutung für Genickstarreverbreitung 625.
Kokkenträger bei Genickstarre s. „Meningokokkenträger“.
Komplementbindungsreaktion bei: Cholera 132, 136; Gonorrhöe 724, 728; Meningitis 636, 641; Pest 280, 283; Pneumonie 566; Sarcinen 404; Scharlach 483; Staphylokokken 404; Vibrionen 68.
Konjunktiva s. „Conjunctiva“.
Konstitution, lymphatische, Bedeutung bei Genickstarre 617, 625.
Kontaktinfektionen bei: Cholera 86; Genickstarre 623; Maltafieber 446; Pest 288; Pneumonie 562.
Körnchen im Pestbacillus 165.
Körpertemperatur, Verhalten bei: Botulismus 913; Cholera 43; Maltafieber 434; Pest 208; Staphylokokkenfiltratinjektion 374; Tetanus 748, 749.
Krämpfe bei Tetanus 748.
Krankheitsverdächtige, Behandlung bei: Cholera 94; Genickstarre 627; Pest 334.
Kreatin als Nährstoff für Staphylokokken 358.
Krebse, Botulismus durch 911.
Krebspestbacillus, Involutionsformen 169.
Kreolin, Wirkung auf: Meningokokken 606; Streptokokken 465.
Kresole, Wirkung auf: Meningokokken 606; Staphylokokken 365; Streptokokken 465.
Kreuzottern, Empfänglichkeit für Pestbacillen 197.
Krisis bei Pneumonie, Entstehung 565.
Kristallviolett, Wirkung auf Staphylokokken 366.
Krustentiere, Botulismus durch 911.
Kultur der: Botulinusbacillen 919; Choleravibrionen 24; Gasbrandbacillen 888, 894; Gonokokken 670, 681; Maltafieberkokken 425; Meningokokken 594; malign. Oedem-Erreger 851; Pestbacillen 165; Pneumokokken 518; Rauschbrandbacillen 793, 795, 797; Staphylokokken 359; Streptokokken 457; Tetanusbacillen 741.
Kulturfiltrate bei Immunisierung gegen Choleravibrionen 114; Gonokokken 726; Pestbacillen 242; Pneumokokken 536; Staphylokokken 398.
Kupfersulfat, Wirkung auf Streptokokken 465.
Kutanreaktion bei: Gonorrhöe 729; Pest 223; Staphylokokkeninfektion 374, 387.

L.

L_0 und L† des Tetanustoxins 761.
Lackmusnährböden für Gasbranderreger 895.
Lackmus-Nutrose-Agar, Wachstum des Microc. melitensis 426.
Lackmusmolke, Wachstum des: Meningococcus 598; Micrococcus melitensis 428; Pestbacillus 173; Staphylococcus 359.
Laktose, Beeinflussung durch: Meningokokken 599; Pestbacillen 173; Streptokokken 461, 462.
Latenz des Tetanusbacillus im Organismus 746.
Läuse, Pestbacillen in 198.
Lävulose, Beeinflussung durch: Meningokokken 599; Pestbacillen 173; Streptokokken 461.
Leber, Abszeßbildung durch Staphylokokken 389; Schaumbildung bei Gasbrand 885; Veränderungen durch Botulismustoxin 931.
Leberwurst, Botulismus durch 910.
Lecithin, Bindung des Tetanustoxins durch 769; Wirkung auf Botulismustoxin 935.
Leichen, Haltbarkeit bzw. Fundorte der: Choleravibrionen 56, 78; Pestbacillen 175, 177, 224; Pneumokokken 570; Staphylokokken 363.
— als Infektionsquellen bei Pest 290.
— Pest-Diagnose an 223, 232, 233.
Leichenblut, Streptokokken in 476.
Leichenschau bei Pest 334.
Leim, Wirkung der Staphylokokken auf 370.
Leukine, Wirkung auf Pneumokokken 556, 567.
Leukozidin der Staphylokokken 355, 371, 379, 394, 396.
Leukozyten, Beeinflussung durch Leukozidin 371; Verhalten bei Gonokokkeninfektion 697; Verhalten bei Streptokokkeninfektion 392, 396; Wirkung bei Choleraimmunität 124, 128, 133.
Licht, Wirkung auf: Botulismustoxin 935; Meningococcus 604; Micrococcus melitensis 429; Pestbacillus 179; Pneumokokken 523; Staphylokokken 362; Tetanussporen 743; Tetanustoxin 759.
Lipocyaninreaktion des Staphylokokkenfarbstoffes 369.
Lipoide, Toxinbindung durch 768.
Lithiumchlorid, Wirkung auf Streptokokken 465.
Liverpoolvirus bei Rattenbekämpfung 328.
Lobärpneumonie durch: Bac. Friedländer 557; Bact. coli 558; Pneumokokken 556; Streptokokken 557, 558.
Lobulärpneumonie durch: Pneumokokken 558; andere Bakterien 559.
Lochialsekret, Streptokokken in 490.
Löffler-Serum, Wachstum der Meningokokken 596; Pestbacillen 173; Staphylokokken 360, 369.
Lömopsylla cheopis als Pestüberträger 308.
Luft, Staphylokokken in 367.
— Uebertragung von: Choleravibrionen 33, Pestbacillen 178, Pneumokokken 563, Meningokokken 619.
— Wirkung auf Tetanustoxin 759.
Luftwege als Eintrittspforten der: Meningokokken 617; Pestbacillen 184, 289; Pneumokokken 561; Streptokokken 480, 486.
Lugolsche Lösung bei Gramfärbung 594; Wirkung auf Tetanusgift 760.
Lumbalsekret, Untersuchung auf Meningokokken 601, 610.
Lumbalsekret-Agar, Wachstum des Meningococcus 596.
Lungenabszesse durch Staphylokokken 383, 389.
Lungenentzündung s. „Lobulär- und Lobärpneumonie".
Lungenerysipele 486.
Lungenkavernen, Staphylokokken in 388.
Lungenödem, Infektiosität bei Pest 288.
Lungenpest 208, 209, 212, 288, 292; Bekämpfung 333.
Lungentuberkulose, Mischinfektion durch Streptokokken 486.
Lymphadenom, Mikrokokkenbefunde bei 415.
Lymphangioitis durch Streptokokken 478.
Lymphdrüsen, Latenz der Tetanusbacillen in 746; Verhalten bei Pest 207, 209, 210.
Lysin der Staphylokokken s. „Staphylolysin".
Lysis bei Pneumonie 567.
Lysol, Wirkung auf: Meningokokken 606; Pestbacillen 181; Staphylokokken 366; Streptokokken 465.

M.

Magendarmkanal, Verhalten bei: Cholera 17; Maltafieber 437; Pestinfektion 184, 189, 191, 194, 208; Streptokokken-Infektion 476, 487.
Magensaft, Wirkung auf Choleravibrionen 41.
Makaken, Empfänglichkeit für Pest 193.
Makro- und Mikrogonokokken 683.

Malachitgrün zur Färbung der Staphylokokken 356; Wirkung auf Streptokokken 465.
Malignes Oedem s. „Oedem, malignes".
Maltafieber, Aetiologie 423; Diagnose 439, 442; Epidemiologie 445; Geschichtliches 421; Immunität u. Serumtherapie 444; klin. Verlauf 434; Prognose u. pathol. Anatomie 440.
Maltafiebercoccus, Morphologie u. allgem. Verhalten 423; Beweglichkeit u. Geißeln 424; Färbbarkeit u. kulturelles Verhalten 425; Resistenz 429; Tierpathogenität 430.
Maltose, Beeinflussung durch: Bac. oedematis maligni 850; Gonococcus 692; Meningococcus 599; Streptokokken 461.
Mandeln s. „Tonsillen".
Mannit, Beeinflussung durch: Meningokokken 599; Pestbacillen 173; Streptokokken 461.
Mastitis durch Staphylokokken 390, 392.
Maulesel, Empfänglichkeit für Bac. oedematis maligni 839; Micrococcus melitensis 431.
— Immunisierung gegen Pest 263.
Maus, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 916, 925, 930; Bac. oedematis maligni 840, 868; Choleravibrio 35; Gasbrandbacillen 882; Gonococcus u. Gon.-Gifte 693, 721; Meningococcus 606, 607; Micrococcus melitensis 431; Pestbacillus 190, 201; Pneumococcus 528, 555; Rauschbrandbacillen 805; Staphylokokken 385; Streptokokken 467; Tetanusbacillen u. -Gift 754, 761, 763.
— Immunisierung gegen: Pest 237; Tetanus 773.
— Pestübertragung durch 303.
Mäusetyphusbacillus, Involutionsformen 169.
May-Grünwaldsche Färbung bei Pestdiagnose 163.
Meerschweinchen, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 916, 924, 928, 930; Bac. oedematis maligni 838, 840, 868; Choleravibrio und Choleragift 36, 39, 46; Gasbrandbacillen 882; Gonokokkengifte 693; Meningococcus 606, 607; Micrococcus melitensis 430; Pestbacillen 174, 187, 201, 217, 306, 312, 313; Pneumococcus 531, 555; Rauschbrandbacillus 790, 805, 806, 825; Streptokokken 467; Tetanustoxin 761, 763, 764.
— Immunisierung gegen: Cholera 115, 117, 130; Pest 236, 237, 245, 246, 247.
Meerwasser, Wirkung auf: Micrococcus melitensis 430; Pestbacillus 174, 176.
Meerzwiebelpräparate für Rattenbekämpfung 327, 329.
Meningitis cerebrospinalis epidemica, Bedeutung der Disposition 624, 625; Bekämpfung 626; Diagnose 600; Epidemiologie 619; Geschichtliches 589; Immunität 629; Keimträgerfrage 619, 622; Mischinfektionen 614; Obduktionsbefund u. Pathogenese 615; Prophylaxe 626; Serumdiagnostik 629; Serumtherapie 637, 644; Verbreitung 623.
Meningitis durch: Gonokokken 600; Pestbacillen 175, 210; Pneumokokken 561, 568, 569; Streptokokken 476.
Meningococcus, Anreicherung 600; Differenzierung 599, 630, 689, 692; Eintrittspforten 617; Entdeckung 590; Fundorte beim Kranken und in der Leiche 610; kulturelles Verhalten 594; Morphologie u. Färbbarkeit 592; Resistenz 604; Tierpathogenität 606; Toxinbildung 609; Virulenz 607, 608.
Meningokokken-Pharyngitis 617, 619, 621.
Meningokokkenserum, Agglutinationswirkungen 629; Anwendung u. therap. Erfolge 644; Anwendung bei Men.-Trägern 627; bakteriolytische u. bakteriotrope Antikörper 635; Gewinnung 637; komplementbindende und giftneutralisierende Substanzen 636; Präzipitationswirkungen 634; Wertbemessung 640; Wirkungsweise 638.
Meningokokkenträger 619; epidemiologische Bedeutung 622; Resistenz der Kokken 621; Unschädlichmachung 626.
Menschenblut als Nährbodenzusatz für: Gonokokken 671; Meningokokken 596.
Menthol, Wirkung auf Meningokokken 606.
Metallsalze, Wirkung auf Staphylokokken 364;
Metastasen bei: Gonorrhöe 702, 723; Staphylokokkeninfektionen 395.
Methylalkoholvergiftung, Differentialdiagnose gegen Botulismus 914.
Methyleosin zur Färbung der Staphylokokken 356.
Methylgrün-Pyronin-Färbung der Gonokokken 665.
Methylviolett, Wirkung auf: Staphylokokken 366; Streptokokken 465.
Metritis durch: Gonokokken 701; Streptokokken 491.
Micrococcus der Aleppobeule 414;
— ascoformans 414.

Micrococcus catarrhalis als Pneumonieerreger 559; Differenzierung vom Gonococcus 692, 693; vom Meningococcus 599, 603, 632.
— cinereus 603, 632, 691, 693.
— cumulatus tenuis 414.
— foetidus 415.
— haematodes 415.
— melitensis s. „Maltafiebercoccus".
— ochraceus 415.
— pharyngis siccus 603, 632, 691, 693.
— saccatus 414.
— scariosus 414.
— vesicae 414.
Miesmuscheln als Nährboden für Bac. botulinus 921.
Milch, Wachstum u. Haltbarkeit von: Bac. botulinus 920; Bac. oedematis maligni 849, 856; Choleravibrio 28, 35; Gasbranderregern 888, 891, 894, 895, 898, 901; Meningococcus 598; Micrococcus melitensis 428, 447; Pestbacillus 173; Pneumococcus 520; Rauschbrandbacillus 799; Staphylokokken 359, 360; Streptokokken 462.
Milchagar beim Nachweis von Staphylokokkengiften 376.
Milchsäure, Wirkung bei malignem Oedem 843; bei Rauschbrandinfektion 807, 826; auf Staphylokokken 363; auf Tetanustoxin 759.
Milchzuckeragar als Nährboden für Gasbranderreger 891.
Miliartuberkulose, Mischinfektion mit Meningitis cerebrospinalis epid. 614.
Milz, Schaumbildung bei Gasbrand 885; Verhalten bei Maltafieber 437, 441; bei Meningitis 616; bei Pest 211, 212; bei Pneumonie 559.
Milzbrandbacillus, Wachstum auf Kochsalzagar 169.
Mineralsäuren, Wirkung auf: Pestbacillen 183; Staphylokokken 363; Tetanusgift 759.
Mischinfektionen bei: Botulismus 917; Gasbrand 887; malignem Oedem 844; Meningitis 614; Pest 209; Pneumonie 558, 559, 560; Tetanus 745; durch Staphylokokken 382, 387, 478.
Mittelmeerfieber s. „Maltafieber".
Mittelohreiterung durch: Meningokokken 611; Pneumokokken 568; Staphylokokken 389, 390; Streptokokken 481, 484.
Monadenform der Staphylokokken 357.
Mortalität bei: Botulismus 914; Cholera 41, 146; Meningitis 644; Pest 213; Pneumonie 562.
Moskitos s. „Mücken".
Mucin-Nährböden für Staphylokokken 360.
Mücken als Ueberträger von: Maltafieber 447; Pest 198, 307.
Mundhöhle als Eintrittspforte für: Bac. oedematis maligni 839; Gonococcus 699; Pestbacillus 207, 208; Tetanusbacillus 753.
— normales Vorkommen von: Pneumokokken 562; Staphylokokken 367; Streptokokken 480.
Mungos als Rattenvertilger 327.
Mus alexandrinus, decumanus und rattus als Pestüberträger 296.
Muskulatur, Veränderungen bei: Gasbrand 880, 883; Gonorrhöe 704; malignem Oedem 842; Rauschbrand 791.
Mutationserscheinungen bei: Choleravibrionen 26, 27, 50, 53, 72; Pestbacillen 168.
Mydriasis bei Botulismus 913.
Myelitis durch: Gonokokken 705; Staphylokokken 382, 394.
Myocarditis durch Staphylokokken 382.

N.

Nagetiere, Empfänglichkeit für Pest 192, 291, 303.
Nährböden s. „Kultur".
Nährstoffe für Staphylokokken 358.
Nahrungs- und Genußmittel, Vorkommen und Haltbarkeit von: Bac. botulinus 910, 912; Choleravibrionen 35, 86; Micrococcus melitensis 447; Pestbacillen 175; Staphylokokken 367.
Naphthalin, Wirkung auf Flöhe 333.
Naphthylamin, Wirkung auf Streptokokken 465.
Narben, Latenz von Tetanusbacillen in 746.
Nasenhöhle als Eintrittspforte für: Bac. oedematis maligni 843; Gonokokken 699; Meningokokken 617, 621; Pestbacillen 186, 190, 207; Pneumokokken 568.
— Untersuchung auf Meningokokken 601.
— Vorkommen von: Meningokokken 611; Staphylokokken 367; Streptokokken 480, 481.
Natrium taurocholicum, Wirkung auf Pneumokokken 525; Streptokokken 499.
Natronlauge, Wirkung auf Pestbacillen 182, Streptokokken 465; Tetanustoxin 759.
Nebenhodenentzündung bei Gonorrhöe 700; Vaccinbehandlung 732.
Nekrosen bei: Gasbrand 882, 883; malignem Oedem 841, 842; Rauschbrand 791.

Nephritis durch Meningokokken 613; bei Pest 210; durch Staphylokokken 373, 384.
Nephrotoxin der Staphylokokken 374.
Nervenkerne, Veränderungen durch Botulismustoxin 910, 931.
Nervensubstanz, Wirkung auf Botulismustoxin 935; auf Tetanustoxin 768.
Nervensystem, Erkrankungen bei Botulismus 913, 931; bei Gonorrhöe 705; durch Staphylokokkenfiltrate 373, 374.
Neuralgien bei Gonorrhöe 705.
Neutralrotagar, Wachstum der Meningokokken 597.
Neutralrotbouillon, Verhalten der Streptokokken in 460.
Nieren, Veränderungen bei: Botulismus 931; Cholera 18; Gasbrand 885; Gonorrhöe 699; Maltafieber 438, 441; Meningitis 616; Staphylokokkenfiltrat-Injektion 373, 381, 384, 396, 397; Streptokokkeninfektion 484.
Nitrosoindolreaktion durch Vibrionen 29, 63.
Nocht-Giemsasches Gasgemisch bei Rattenbekämpfung 331.
Novyscher Gasbrandbacillus 879, 882, 886, 887, 889, 891, 892, 896, 899; Differenzierung vom Bac. oedematis mal. 859; vom Rauschbrandbacillus 810.
Nukleinsäure, Wirkung auf Staphylokokken 366.
Nukleoproteide der: Choleravibrionen 48; Pestbacillen 243.
Nutroseserum, Wachstum der Meningokokken 596.

O.

Obduktionsbefund s. „Sektionsbefund“.
Oberflächenwasser-Versorgung zu Cholerazeiten 86, 95.
Oberkieferhöhle, Streptokokkeninfektionen 484.
Obstipation bei Botulismus 913.
Oedem, malignes, Geschichtliches u. Definition 837, 866; beim Mensch 838, 841; bei Haustieren 839, 865; klin. Erscheinungen 838; Obduktionsbefund 840; atypischer Verlauf 841; histologische Veränderungen 842; Schutzimpfung 846; Differentialdiagnose gegen Rauschbrand 808, 809.
Oedem der Haut bei: Gasbrand 880, 883, 900; malignem Oedem 840; Rauschbrand 790.
Oedembacillus s. „Bac. oedematis maligni“.
Oelsäure, Bindung des Tetanustoxins durch 769.
Operationswunden, Infektion mit Gasbranderregern 886; Tetanusbacillen 745, 750.
Ophthalmoblennorrhöe 698; Häufigkeit bei Neugeborenen 707.
Ophthalmoplegie bei Botulismus 909, 913.
Opsonine, diagnostische Verwertung bei: Cholera 132, 136; Meningitis 635; Pest 223, 278, 282; Pneumokokkeninfektion 555, 564, 565, 570; Scharlach 483.
Orchitis, Pneumokokkenbefunde bei 568.
Organotherapie bei Pest 281.
Organstücke, Reduktionswirkung bei Züchtung von: Bac. botulinus 922; Bac. oedematis maligni 852; Rauschbrandbacillus 795; Tetanusbacillus 743.
Osteomyelitis durch: Pneumokokken 561, 568; Staphylokokken 383, 389, 392, 394, 395.
Otitis media durch: Meningokokken 611; Pneumokokken 568; Staphylokokken 389, 390; Streptokokken 481, 484.
Oxalsäure, Wirkung auf: Staphylokokken 363; Streptokokken 465.
Ozon, Wirkung auf Staphylokokken 364.

P.

Panaritium durch Staphylokokken 386.
Pankreasnährböden für Staphylokokken 360.
Panophthalmie durch: Meningokokken 611, 613; Pneumokokken 561; Staphylokokken 385, 390.
Parachlorphenol, Wirkung auf Pestbacillen 182.
Paracholeravibrionen 53.
Paralysen bei Botulismus 913.
Parameningokokken 600, 602, 633, 634.
Parametritis durch: Gonokokken 701; Streptokokken 491.
Paraplegie, infektiöse der Pferde 494.
Paratyphus-Gärtner-Gruppe, Beziehungen zum Pestbacillus 228, 328.
Parotitis durch: Pneumokokken 561, 568; Staphylokokken 390.
Pasteten, Botulismus durch 911, 912.
Pasteurella-Gruppe, Beziehungen zum Pestbacillus 230, 328.
Pemphigus, Staphylokokken bei 389.
Peptonlösung, Wachstum von: Choleravibrionen 28, 58, 76; Microc. melitensis 428; Pestbacillen 173; Pneumokokken 560; Staphylokokken 359.

Perhydrol, Anwendung bei Meningokokkenträgern 627.
Pericarditis durch: Gonokokken 705; Meningokokken 613; Pneumokokken 560; Rauschbrandbacillen 791; Staphylokokken 383.
Periostitis durch: Gonokokken 704; Staphylokokken 389.
Peritonitis durch: Gonokokken 701; Pneumokokken 568; Staphylokokken 384, 390, 394, 481; Streptokokken 476, 491.
Peroxole, Wirkung auf Staphylokokken 365.
Pest, Bekämpfung 325; Beziehungen zur Rattenpest 304; Diagnose 214, 220, 223, 224; Epidemiologie 284, 324; Geschichtliches 155; Immunität 235; Krankheitsbild 208; Obduktionsbefunde 210; Pathologie 206; Prognose und Therapie 214; Schutzimpfung 248; Serumtherapie 270.
Pestbacillus, Eigenbewegung und Geißeln 164; Eintrittspforten 206; Entdeckung 158; Färbung 162; Giftbildung 203; Identifizierung 218, 227; Kapselbildung 163; kulturelles Verhalten 165; Morphologie 159; Nachweis 214; Resistenz 174, 177; Spezifizität 159; Tierpathogenität 183; Virulenz 200.
Pestgift 203.
Pestherde, endemische 284.
Pestimmunität 235; aktive Immunisierung 236; passive Immunisierung 260; kombinierte Immunisierung 283.
Pestkarbunkel 211.
Pestseptikämie 209, 211.
Pestserum, Agglutinationswirkung 218, 276; Antiaggressine 279; Antitoxine 262, 276; Bakteriolysine 277; Haltbarkeit 281; Heilwirkung 270; Herstellung 260; komplementbindende Antikörper 280; Opsonine und Bakteriotropine 278; Präzipitine 276; Polyvalenz 280; Schutzwirkung 269; Wertbestimmung 263; Wirkung im Tierversuch 264.
Petroleum, Anwendung bei: Rattenbekämpfung 329; Ungeziefervernichtung 332.
Pettenkofersche Theorie der Choleraausbreitung 82.
Pfeifferscher Versuch bei Choleradiagnose 60, 77.
Pferd, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 929; Bac. oedematis maligni 839, 868, 871; Brustseuche 494; Druse 494; Microc. melitensis 431; Pestbacillus 196; Pneumococcus 533; Rauschbrandbacillus 805; Staphylokokken 386, 391; Streptokokken 467; Tetanusbacillen u. Tetanustoxin 749, 762, 770, 771.
Pferd, Immunisierung gegen Cholera 115, 116, 127; gegen Pest 260.
Pferdeblutagar, Wachstum der Gonokokken 677.
Pferdeserum, Wachstum der Streptokokken 458.
Pferdetyphus 494.
Phagocytose bei Infektion mit: Bac. oedematis maligni 843; Choleravibrionen 124, 128, 133; Gasbrand 883; Gonokokken 662; Meningokokken 635; Pestbacillen 278, 279; Pneumokokken 554, 566; Rauschbrandbacillen 826; Staphylokokken 407; Streptokokken 504.
Pharyngitis durch: Meningokokken 612; Streptokokken 481.
Phenol s. „Karbolsäure".
Phlebitis durch: Gonokokken 704; Staphylokokken 390, 395.
Phlegmone durch: Pneumokokken 568; Staphylokokken 386, 389, 391; Streptokokken 478.
— diffuse septische s. „Gasbrand".
Phlyctaenosis streptogenes 479.
Phosphor bei Rattenvertilgung 327, 329.
Phosphorsäure, Wirkung auf Tetanustoxin 759.
Pigmentbildung s. „Farbstoffbildung".
Pilgerverkehr, Bedeutung für Choleraausbreitung 81, 91.
Placenta, Staphylokokken in 387.
Placenta-Rinderserum-Agar, Wachstum der: Gonokokken 671; Meningokokken 595.
Pleuritis durch: Meningokokken 613, 618; Pneumokokken 560, 618; Rauschbrandbacillen 791; Staphylokokken 384; 390; Streptokokken 476, 487.
Pleuropneumonia contagiosa der Pferde 494.
Pneumobacillus Friedländer als Pneumonie-Erreger 557, 559, 560; Vorkommen in normaler Mundhöhle 563.
Pneumokokken, Differentialdiagnose 527; Fundorte im infizierten Organ. 559; Geschichtliches 513; kulturelles Verhalten 518; Morphologie 516; Nachweis im Blut 559; Resistenz 522; Tierpathogenität 528; Toxinbildung 533; typische und atypische 543; Verhalten gegen gallensaure Salze 525; Virulenz 522, 533, 565; Vorkommen bei Tieren 563.
Pneumokokkenerkrankungen der Lunge s. „Pneumonie"; anderer Organe 568; bakt. Diagnose 569; Serumtherapie 571.
Pneumokokken-Immunität, aktive 535; Agglutinine 552; Antitoxine und Bakteriotropine 540; natürliche 554; passive 538; Präzipitine 554.

Pneumokokkenserum 515, 538, 540; polyvalentes 544; therapeutische Anwendung 571; Wertbestimmung 547.
Pneumonie durch Pneumokokken 556; Allgemeininfektion 559; Chemotherapie 580; Disposition 564; Entstehung 561; Epidemiologie 557, 562, 565; natürliche Heilung 565; Komplikationen 560; Mischinfektionen 558; Mortalität 562; spezifische Therapie 515, 570, 571, 579, — durch Gonokokken 705; durch Meningokokken 613, 618; durch Pestbacillen 175, siehe auch „Lungenpest"; durch Staphylokokken 389; durch Streptokokken 481, 486.
Pneumotoxin 533.
Pökelwaren, Botulismus durch 911, 912, 918.
Polfärbung der Pestbacillen 162, 168, 215.
Polyarthritis durch: Meningokokken 611; Staphylokokken 308, 389; Streptokokken 484.
Polyencephalitis, Differentialdiagnose gegen Botulismus 914.
Polyneuritis acuta infectiosa, Staphylokokken bei 390.
Polyvalenz der: Meningokokkensera 637; Pneumokokkensera 543; Streptokokkensera 506.
Präriehund, Empfänglichkeit für Pest 304.
Präzipitine im Immunserum bei: Cholera 128, 136; Gonorrhöe 727; Meningitis 634; Pest 276; Pneumokokkeninfektion 554; Rauschbrand 833.
Prostatitis bei Gonorrhöe 700.
Prostitution, Gonorrhöe-Verbreitung durch 709.
Protargol, Wirkung auf: Gonokokken 685; Meningokokken 606, 627.
Prototoxin des Tetanusgiftes 769.
Provokationsverfahren bei Gonorrhöe-Diagnose 688.
Pseudoabszesse durch Gonokokken 598.
Pseudogonokokken 687.
Pseudomeningokokken 600, 602, 633, 636.
Pseudoödembacillen 838, 858, 879, 883, 895.
Pseudotetanus 748.
Psittacosis, Streptokokken bei 486.
Ptosis bei Botulismus 909.
Puerperalfieber durch: Gasbrandbacillen 881, 886; Pneumokokken 568; Staphylokokken 390, 391; Streptokokken 471, 481, 490.
Pulex als Pestüberträger 308.
Purpura, Streptokokkenbefunde bei 479, 485.
Pyämie der Kaninchen 382, 468; des Menschen durch Staphylokokken 390, 395; kryptogenetische 395.
Pyelonephritis durch Staphylokokken 384, 390.
Pyoktanin, Wirkung auf Streptokokken 465.
Pyorrhoea alveolaris durch Staphylokokken 389.
Pyosalpinx durch Pneumokokken 568.
Pyozyanase, Wirkung auf: Choleravibrionen 47; Meningokokken 627; Staphylokokken 366.

Q.

Quarantänemaßnahmen bei Cholera 91; bei Pest 325.
Quecksilberchlorid, Wirkung auf Tetanustoxin 760.
Quecksilberoxycyanid, Wirkung auf Streptokokken 465.
Quecksilbersublimat s. „Sublimat".

R.

Rachenhöhle, Erkrankung bei: Genickstarre 617; Pest 207; Streptokokkeninfektion 471.
Rachentonsille, Veränderungen bei Genickstarre 617.
Radium, Wirkung auf Staphylokokken 362.
Raffinose, Beeinflussung durch Streptokokken 461.
Randbildung bei Pestkolonien 167, 168, 170, 215.
Ratinbacillus 327.
Ratte, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 916, 927, 930; Bac. oedmatis maligni 840; Gasbranderreger 882; Meningokokken 606, 607; Microc. melitensis 431; Pestbacillen 183, 217, 306, s. auch „Rattenpest"; Pneumokokken 531; Rauschbrandbacillen 790, 805, 806; Streptokokken 467; Tetanusgift 763.
— Immunisierung gegen Pest 236, 237, 244—247.
— als Ueberträger der Pest 290, 291.
Rattenbacillen 227; zur Bekämpfung der Rattenplage 327.
Rattenflöhe als Pestüberträger: unter den Ratten 306; von der Ratte auf den Menschen 307, 321. s. auch „Flöhe".
Rattenpest 183, 199; Bekämpfung 326; Beziehungen zur Menschenpest 304; chronische 187, 302; Diagnose 224; Epidemiologie 291; Haltbarkeit der Pestbacillen im Tierkörper 174, im Kot 175, 307; spontane 187; Uebertragung 306.
Rattenseuchen, pestähnliche 227.

Rattenseuchebacillus, Involutionsformen 169.
Rauschbrand, Diagnose 802, 807; Epidemiologie 805; Geschichtliches 788; Immunität 819; Krankheitsverlauf 790; Obduktionsbefund 789, 791, 808; Schutzimpfung 789, 819, 830.
Rauschbrandbacillus, Entdeckung 788; kulturelles Verhalten 793, 795, 797; Morphologie 791, 795; Nachweis in Leichenteilen 802; Resistenz 800, 812; Sporenbildung 796; Tierpathogenität 805.
Rauschbrandserum 832.
Reaktion der Nährböden für: Bac. botulinus 921, 922; Bac. oedematis maligni 849, 852; Choleravibrionen 24; Gasbranderreger 891, 892, 893, 895; Meningokokken 598; Microc. melitensis 425; Pestbacillus 165; Pneumokokken 520; Rauschbrandbacillus 794, 796; Staphylokokken 358; Streptokokken 457; Tetanusbacillus 742.
Reduktionswirkungen der Staphylokokken 368.
Regenwürmer, Pestbacillen in 199.
Reisnährböden für Staphylokokken 360, 369.
Rekonvaleszenten als Ansteckungsquellen bei: Cholera 79; Genickstarre 620; Pest 174, 209, 213, 289, 334.
Rektum, Gonokokkeninfektion 699.
Renntierpest, Differentialdiagnose gegen Rauschbrand 807.
Reptilien, Empfänglichkeit für Pest 197, 199; Verhalten gegen Tetanustoxin 762.
Resistenz der: Bacillen des mal. Oedems 850, 857; Choleravibrionen 33; Gasbranderreger 893; Gonokokken 683; Meningokokken 604; Micr. melitensis 429; Pestbacillen 174, 177; Pneumokokken 522; Rauschbrandbacillen 800, 812; Staphylokokken 361; Streptokokken 463; Tetanussporen 743.
— im Gegensatz zur Immunität 129.
Resorcin, Wirkung auf: Gonokokken 685; Meningokokken 627.
Respirationstraktus, Veränderungen bei Genickstarre 617; s. auch „Luftwege".
Retentionscysten bei Gonorrhöe 598.
Rhinitis durch: Meningokokken 617, 621; Pneumokokken 561, 568; Streptokokken 481.
Rhodanate, Wirkung auf Staphylokokken 364.
Riechstoffe in Kulturen des: Bac. oedem. maligni 855; Rauschbrandbacillus 800.
Rieselfelder, Tetanusbacillen auf 753.
Rind, Empfänglichkeit für: Bac. oedematis maligni 839, 845, 868, 872; Gasbranderreger 882; Microc. melitensis 431; Pestbacillen 196; Rauschbrandbacillen 790, 805, 806; Staphylokokken 386, 391; Streptokokken 467; Tetanusbacillen 750, 773.
Rinderblutserum als Nährboden für Gonokokken 671.
Rindergalle zur Anreicherung von Choleravibrionen 28.
Rinderkot, Tetanusbacillen in 754.
Rizinolsäure, Tetanustoxinbindung durch 769.
Rohrzucker, als Nährboden für: Gasbranderreger 891; Meningokokken 599.
Röntgenstrahlen, Wirkung auf: Staphylokokken 362; Tetanustoxin 759.
Rückenmark, Veränderung bei Tetanusvergiftung 769.

S.

S-Kokken 633.
Saccharose, Beeinflussung durch: Bac. oedematis maligni 845; Streptokokken 461.
Salicin, Beeinflussung durch Streptokokken 461.
Salpetersäure, Wirkung auf Tetanustoxin 760.
Salzlaken, Einfluß auf Wirkung des Bac. botulinus 923.
Salzsäure, Wirkung auf: Choleravibrionen 34; Pestbacillen 182; Staphylokokken 363; Streptokokken 465; Tetanustoxin 759.
Samenblasen, Erkrankung bei Gonorrhöe 700.
Saprämie, Streptokokkenwirkung 492.
Saprophyten, Einfluß auf Pestbacillen 176.
— Gasbranderreger als 887; Tetanusbacillen als 745, 752.
Sarcinen, Beziehungen zu den Staphylokokken 412; Fermentwirkungen 375; Komplementbindung 404; als Symbionten des Bac. botulinus 922.
Sarcopsylla gallinacea als Pestüberträger 309.
Sauerstoffbedürfnis der: Choleravibrionen 28; Gonokokken 680; Maltafieberkokken 425; Meningokokken 594; Pestbacillen 166; Pneumokokken 521; Staphylokokken 358, 369; Streptokokken 455, 460, 497.
Säugetiere, Empfänglichkeit für Tetanusbacillen 749.
Säuglinge, Streptokokkenenteritis der 488.
Saumbildung der Pestkolonien 167, 168, 170.

Säuren, Wirkung auf: Botulismustoxin 935; Choleravibrionen 30; Pestbacillen 165; Staphylokokken 359; Streptokokken 457; Tetanustoxin 759.
Schaben als Pestüberträger 198, 324.
Schaf, Empfänglichkeit für: Bac. oedematis maligni 840, 843, 868; Microc. melitensis 431; Pestbacillus 196; Pneumokokken 531; Rauschbrandbacillen 805; Staphylokokken 392; Streptokokken 467; Tetanusbacillen 750.
Schakale, Empfänglichkeit für Pest 195.
Scharlach, Komplementbindung bei 483; Streptokokken bei 482.
Scharlachsera nach Moser u. v. Pirquet 501.
Schaumorgane bei Gasbrand 881, 884.
Scheide, Staphylokokken in 367, 386; Streptokokken in 471, 490.
Scheidenbacillen als Antagonisten der Staphylokokken 361.
Scheinfädenbildung bei: Bac. botulinus 919; Bac. oedematis maligni 844, 849, 868, 886, 889; Gasbranderregern 886, 901; Rauschbrandbacillen 792; Tetanusbacillen 740.
Schiffe, Desinfektion 331; Entrattung 330; Tetanusbacillen auf 752.
Schiffsratten als Pestüberträger 300.
Schiffsverkehr, epidemiologische Bedeutung bei: Cholera 80, 86; Pest 287, 300, 334.
Schildkröte, Verhalten gegen Tetanustoxin 762.
Schinken, Botulismus durch 910, 912, 915.
Schlamm, Tetanusbacillen in 752.
Schlangen, Empfänglichkeit für Pest 197; Verhalten gegen Tetanusgift 762.
Schleimbeutel, Gonokokkeninfektion 704.
Schleimbildung in Pestkulturen 166, 168, 219; in Staphylokokkenkulturen 357, 368.
Schleimhautdefekte als Eintrittspforten für: Bac. oedematis maligni 839, 843; Gasbranderreger 885; Pestbacillen 207.
Schlingenbildung in Pestkolonien 216.
Schmierseifenlösung, Wirkung auf Pestbacillen 182.
Schmutzabfälle, Untersuchung auf Pestbacillen 230.
Schnittfärbung für Nachweis von: Choleravibrionen 24; Gonokokken 669; Pestbacillen 163; Staphylokokken 356.
Schnupfen durch: Meningokokken 621; Pneumokokken 568.
Schule, Bedeutung bei Genickstarre 625.
Schußverletzungen als Eintrittspforten für: Bac. oedematis maligni 838; Tetanusbacillen 745.
Schutzimpfung gegen: Cholera 137; Maltafieber 444; Pest 235, 248; Rauschbrand 789, 819, 830; Tetanus 783.
Schutzmasken, Wirkung bei Lungenpest 334.
Schutzstoffe, spezifische bei Pneumonie 555, 565.
Schwangere, Streptokokkenbefunde bei 490.
Schwanzwurzelstich als Infektionsmodus bei Pestversuchen 184.
Schwefelkohlenstoff, Wirkung auf Tetanustoxin 760.
Schwefelsäure, Wirkung auf: Choleravibrionen 34; Pestbacillen 182; Staphylokokken 363; Streptokokken 465; Tetanusgift 759.
Schwefelwasserstoff, Bildung durch Staphylokokken 368.
Schweflige Säure bei Rattenbekämpfung 330.
Schwein, Empfänglichkeit für: Bac. oedematis maligni 840, 843, 875; Gasbranderreger 882; Pestbacillen 174, 195, 305; Rauschbrandbacillen 805; Staphylokokken 392.
Schweinefleisch als Nährboden für Bac. botulinus 922, 923.
Schweinekot, Bac. botulinus in 936.
Schweineserum-Nutrosenährböden für Gonokokken 675, 680.
Schweinepestbacillus s. „Bac. suipestifer".
Schweineseuchebacillus s. „Bac. suisepticus".
Scillapräparate bei Rattenbekämpfung 327.
Seeverkehr s. „Schiffsverkehr".
Sehnenscheiden, Erkrankung bei Gonorrhöe 703, 704.
Seifen, Wirkung auf Pneumokokken 568.
Seifenspiritus, Wirkung auf Staphylokokken 365.
Sektionsbefund bei: Botulismus 914, 930; Cholera 17; Gasbrand 880; malignem Oedem 840; Maltafieber 440; Meningitis cerebrospinalis epid. 615; Pest 210; Pneumonie 557; Rauschbrand 789, 791, 808; Tetanus 749.
Sekundärinfektion s. „Mischinfektionen".
Semnopithecus, Empfänglichkeit für Pest 193.
Sepsis durch: Pneumokokken 569; Staphylokokken 390; Streptokokken 476, 491.

Sepsisserum nach Aronson 502.
Serumagar, Wachstum der: Gonokokken 671; Meningokokken 596; Streptokokken 458.
Serumbouillon, Wachstum der: Gonokokken 680; Streptokokken 457, 458.
Serumdiagnostik bei: Cholera 60, 76, 126, 131; Genickstarre 629; Gonorrhöe 727; Maltafieber 439; malignem Oedem 846; Pest 222, 235, 282; Pneumonie 552; Rauschbrand 833; Staphylokokkeninfektionen 400; Streptokokkeninfektionen 501.
Serumtherapie bei: Cholera 97, 143; Genickstarre 637; Gonorrhöe 729; Maltafieber 445; Pest 270; Pneumokokkeninfektionen 515, 571; Rauschbrand 834; Staphylokokkeninfektionen 408; Streptokokkeninfektionen 503; Tetanus 783.
Sicherheitsmaßregeln bei Pestversuchen 214.
Silbersalze, Wirkung auf Gonokokken 684.
Simultanimpfung bei Pest 283; bei Rauschbrand 833.
Sodalösung, Wirkung auf Meningokokken 606.
Sommerwunden der Pferde 494.
Sonnenlicht, Wirkung auf: Botulismustoxin 935; Meningococcus 604; Microc. melitensis 429; Pestbacillus 179; Pneumococcus 523; Staphylokokken 362; Tetanussporen 743; Tetanustoxin 759.
Sozojodol, Anwendung bei Meningokokkenträgern 627.
Speichel als Nährbodenzusatz für: Gonokokken 676; Staphylokokken 359, 360.
— normales Vorkommen von: Pneumokokken 562; Staphylokokken 367; Streptokokken 480.
Speichelsekretion, Verhalten bei Botulismus 913, 931.
Sperling, Empfänglichkeit für: Pestbacillen 196; Rauschbrandbacillen 805; Streptokokken 467; Tetanustoxin 762.
Spezialnährböden für: Bac. botulinus 922; Choleravibrionen 30, 58; Gonokokken 671; Meningokokken 594; Pestbacillen 168, 172; Pneumokokken 520.
Spitzmäuse, Empfänglichkeit für Pest 195.
Sporenbildung bei: Bac. botulinus 923; Bac. oedematis maligni 845; Gasbranderregern 887, 901; Pestbacillen 164; Rauschbrandbacillus 792; Tetanusbacillus 740.
Sputum als Infektionsquelle bei Pest 174, 175 178, 288.
— als Nährbodenzusatz für Staphylokokken 360.
Sputum, Untersuchung auf: Pestbacillen 170, 222; Pneumokokken 569.
Stadium algidum der Cholera 42.
Stalaktitenbildung in Pestbouillonkulturen 171.
Staphylohämie bei Neugeborenen 391.
Staphylokokken, Amyloiderzeugung durch 380; Antagonismus und Symbiose 360; Differenzierung 357, 377; Farbstoffbildung 369; Fundorte 366; Geschichtliches 355; als Krankheitserreger 386; kulturelles u. biologisches Verhalten 358, 368, 369; als Mischinfektionserreger bei Pneumonie 558, 559; Morphologie und Färbung 355; Persistenz im menschl. Körper 391; Phagocytose 407; Resistenz 361; Tierpathogenität 381, 391; Toxinbildung 370, 378; verschiedene Arten 412; Virulenz 381.
— Staph. cereus albus 414; St. cereus flavus 415; St. epidermidis albus 414; St. endocarditidis rugatus 415; St. haemorrhagicus 392, 414; St. pyogenes bovis 392; St. pyogenes citreus 415; St. salivarius pyogenes 414; St. scarlatinus 415; St. ureae liquefaciens 414.
Staphylokokkeninfektionen 386; Pathologie u. pathol. Anatomie 392; spezifische Therapie 408.
Staphylokokkensalbe 412.
Staphylokokkenserum, spezifische Wirkungen 398; Agglutinationswirkung 401; Aggressine 379; Bakterizidie in vitro 405; Komplementbindung 404; Schutz- u. Heilwirkung 408.
Staphylolysin 371, 394; Inaktivierung 373; Nachweis 376.
Staphylomykose, allgemeine des Menschen 387.
Starrkrampf s. „Tetanus“.
Staub, Verhalten von: Bacillen des malignen Oedems 848; Choleravibrionen 33; Gasbranderregern 887; Meningokokken 619, 628; Pestbacillen 230; Pneumokokken 523; Staphylokokken 362, 367; Streptokokken 464; Tetanusbacillen 745, 752, 753.
Stearinsäure, Bindung des Tetanustoxins durch 769.
Stechmücken als Ueberträger von: Maltafieber 447; Pest 198, 307.
Stiefel, Tetanusbacillen an 753.
Stimme, Verhalten bei: Cholera 43; Pest 209.
Stirnhöhle, Streptokokkeninfektion 484.
Strabismus bei Botulismus 913.
Straßenstaub, Tetanusbacillen in 752, 753.

Streptokokken, Biologie 459; Geschichtliches 453; Immunität gegen 499; als Krankheitserreger beim Menschen 470, 475; als Krankheitserreger bei Tieren 493; Morphologie und kulturelles Verhalten 456; als Pneumonieerreger 557, 558, 559; Resistenz 463; Tierpathogenität 467, 498, 499; Toxinbildung 473; Virulenz 469, 470; anaërobe 492.
— Strept. brevis 480, 488; Str. conglomeratus 466, 480, 483, 488; Str. lacticus 487, 489, 498; Str. longissimus 466, 480; Str. longus pyogenes 456, 480, 483, 487, 498; Str. mucosus (capsulatus) 484, 495; Str. putridus 492; Str. viridans s. mitis 459, 462, 466.
Streptokokkenserum 503; nach Aronson 502, 503; nach Menzer 506; nach Meyer & Ruppel 507; nach Moser 501, 506; nach Tavel 506.
Stromüberwachung in Cholerazeiten 94.
Strychnin bei Rattenvertilgung 327.
Sublimat, Wirkung auf: Choleravibrionen 34; Flöhe 332; Gonokokken 685; Maltafieberkokken 429; Meningokokken 606; Pestbacillen 182; Rauschbrandsporen 802; Staphylokokken 364; Streptokokken 465; Tetanussporen 744.
Superinfektion bei Gonorrhöe 724.

T.

Tageslicht s. „Licht“.
Tarabagan, Empfänglichkeit für Pest 192, 286, 323.
Taube, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 916, 928; Bac. oedematis maligni 840, 868; Meningokokken 608; Pestbacillen 196; Pneumokokken 531, 554; Rauschbrandbacillus 805; Staphylokokken 386, 392; Streptokokken 467; Tetanustoxin 762, 771, 772; Vibrio cholerae u. V. Metschnikoff 40.
Teerlösung, Wirkung auf Pestbacillen 182.
Temperaturanforderungen bei: Bac. botulinus 921, 922; Bac. oedematis maligni 850; Choleravibrio 32; Gasbrandbacillen 895; Gonokokken 680, 684; Maltafieberkokken 425; Meningokokken 594; Pestbacillen 165; Pneumokokken 521; Staphylokokken 358, 369; Streptokokken 459; Tetanusbacillen 743.
Tetanolysin 769.
Tetanospasmin 769.
Tetanotoxinase 771.
Tetanus: ascendens und descendens 761; Diagnose 750; Epidemiologie 744, 747, 752; Geschichtliches 737; bei Haustieren 749; hydrophobicus 739; Immunität 770; Inkubationsdauer 747; klinischer Verlauf 747; bei Neugeborenen 748; Prognose 749; rheumaticus 738, 747; Sektionsbefund 749; im Tierversuch 754.
Tetanusbacillus, Entdeckung 739; Färbung 740; als Krankheitserreger 744; kulturelles Verhalten 741; Morphologie 740; Resistenz 743; als Saprophyt in der Außenwelt 745, 752; Sporenbildung 740.
Tetanusserum 774; Prüfungsvorschrift 778; therapeutische und prophylaktische Anwendung 783; Verhalten im Organismus 779.
Tetanustoxin 756; Abschwächung 759; Darstellung, Konzentration, Konservierung 757; physik. u. chem. Eigenschaften 758; Inkubationsdauer 765; Nachweis im Blut der Kranken 752; Wertbestimmung 761; Wirkungsweise 760, 766.
Thalmann-Agar, Wachstum der Gonokokken 678.
Thrombophlebitis bei Gonorrhöe 704.
Tierkadaver s. „Leichen“.
Tierkot, Vorkommen von: Bac. oedematis maligni 848; Tetanusbacillen 753.
Tierpassagen, Einfluß auf Virulenz der Meningokokken 608; Pestbacillen 201; Staphylokokken 381; Streptokokken 469, 470.
Tierpathogenität des: Bac. botulinus 916, 924, 933; Bac. oedematis maligni 839; Choleravibrio 35; Gasbrandbacillen 882; Gonococcus 693; Meningococcus 606; Micrococcus melitensis 430; Pestbacillus 183; Pneumococcus 528, 554; Rauschbrandbacillus 805; Staphylokokken 391; Streptokokken 467, 493; Tetanusbacillus 749.
Tierversuche, diagnostische bei: Cholera 60, 77; Pest 217, 221, 222, 224, 234; Tetanus 750.
Tonsillen als Eintrittspforten der: Meningokokken 617; Pestbacillen 207, 289; Staphylokokken 390, 395; Streptokokken 480.
Toxinbildung bei: Bac. botulinus 913, 916, 922, 923, 930, 934; Bac. oedematis maligni 838, 845, 851; Choleravibrio 45; Gasbranderreger 882, 887; Gonococcus 721, 727; Meningococcus 609; Pestbacillus 203; Pneumococcus 533; Staphylokokken 370, 378; Streptokokken 473; Tetanusbacillus 756.
Toxone des Tetanustoxins 769.
Tränensack, Gonokokkeninfektion 699.
Transsudate als Nährbodenzusatz für: Gasbranderreger 894, 895, 898; Gonokokken 673; Meningokokken 594; Streptococcus mucosus 498.

Traubenkokken s. „Staphylokokken“.
Traubenzucker-Nährböden für: Bac. botulinus 919, 921; Choleravibrio 28; Gasbranderreger 894, 898; Meningokokken 597; Pestbacillen 165, 173; Rauschbrandbacillen 795, 797; Staphylokokken 360; Streptokokken 459, 460.
Traumen, Bedeutung für Entstehung von: malignem Oedem 838; Pneumonien 564; Tetanus 746.
Tricomonas gonorrhoeae 656.
Trinkwasser als Infektionsquelle für Cholera 86.
Tripperrheumatismus 704.
Tritotoxin des Tetanustoxins 769.
Tröpfcheninfektion bei: Genickstarre 623; Pest 178, 288, 333; Pneumonie 563, 565; Staphylokokkenübertragung 363, 464.
Tropine s. „Bakteriotropine“.
Truthühner, Empfänglichkeit für Pest 306.
Tuben, Erkrankung durch Gonokokken 701.
Tympania uteri durch Gasbranderreger 881, 886.

U.

Ueberempfindlichkeitsreaktion bei Pestdiagnose 223.
Ueberwachungsstationen an Flußläufen zu Cholerazeiten 94.
Ubiquitätsfrage bei: Meningokokken 622; Tetanusbacillen 745.
Ulcus corneae serpens, Pneumokokken bei 568; Serumtherapie und Prophylaxe 573, 575.
Unfallverletzungen als Hilfsursache für: Gasbrand 879; malignes Oedem 839; Tetanus 745.
Ungeziefer, Pestübertragung durch 288, 307, 323; Untersuchung auf Pestbacillen 230; Vernichtung 332.
Unterhautzellgewebe, Erkrankung bei: Gonorrhöe 703; malignem Oedem 840; Rauschbrand 790; Streptokokkeninfektion 475, 478; Wirkung der Gonokokkentoxine 694; Wirkung der Staphylokokkenfiltrate 374.
Untersuchungsmaterial, Entnahme und Versendung bei Cholera 72, 78; bei Pest 231.
Urethra, Erkrankung bei Gasbrand 885, bei Gonorrhöe 696; Vorkommen von Staphylokokken auf der 367.
Urin, Ausscheidung von Gonokokken 664, von Pestbacillen 209, von Pneumokokken 563; Haltbarkeit der Pestbacillen 177; Uebertragung der Pest durch 288, 306; Untersuchung auf Pestbacillen 170, 222; Verhalten bei Maltafieber 435, 442, 444; Wachstum von Staphylokokken in 359.
Urinagar, Wachstum der Gonokokken 676.
Urotropin, Anwendung bei Pneumonie 581.
Uterus, Infektion durch: Bac. oedem. maligni 839, 843; Gasbranderreger 881, 886; Gonokokken 698; Streptokokken 471, 491.

V.

Vaccinationstherapie bei: Gonorrhöe 730; Maltafieber 445; Pneumonie 570; Staphylokokkeninfektionen 409.
Vaccins s. „Impfstoffe“.
Vagina als Eintrittspforte für: Bac. oedematis maligni 843; Gasbranderreger 885; Gonokokken 698.
Variabilität der: Choleravibrionen 23, 26; Gonokokken 683; Meningokokken 593; Pestbacillen 160, 162.
Verdauungstraktus, Verhalten bei: Cholera 17; Maltafieber 437; Pestinfektion 184, 189, 191, 194, 208; Streptokokkeninfektion 476, 487.
Verbreitungswege der: Cholera 79; Genickstarre 619; Pest 287.
Verkehr, Bedeutung bei Pestverbreitung 287.
Verletzungen s. „Wunden“.
Versendung verdächtigen Untersuchungsmaterials bei: Cholera 72, 78; Pest 232.
Vesuvin bei Staphylokokkenfärbung 356.
Vibrionen, Anreicherungsverfahren 28; choleraähnliche 99; Differenzierung durch Agglutination und Pfeifferschen Versuch 60, durch Geißelnachweis 84, durch Komplementbindungsreaktion 68; Nitrosoindolreaktion 30; Vorkommen bei Darmerkrankungen 84.
— Vibrio aquatilis 102; V. Berolinensis 101, V. Bonhoff 102; V. cholerae s. Choleravibrio“; V. Danubicus 102; V. Finkler-Prior 100; V. Ghinda 101; V. Massauah 101, Tierpathogenität 38, Toxinbildung 47; V. Metschnikoff 100, Tierpathogenität 40; V. septicus 101; Vibrion septique 838; Vibrionen, El Tor- s. „El Tor-Vibrionen“.
Vibrionenträger bei Cholera 79.
Virulenz bei: Bac. oedematis mal- 844; Choleravibrionen 40, 55; Gasbranderreger 895; Gonokokken 684; Maltafieberkokken 430; Meningokokken 607, 608; Pestbacillen 200, 218; Pneumokokken 522, 533, 565; Staphylokokken 359, 381, 385; Streptokokken 469, 470.
Vitalfärbung der: Gonokokken 660, 666; Staphylokokken 356.

Vögel, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 916, 927, 930; Bac. oedem. maligni 840, 868; Meningokokken 608; Pestbacillen 196, 199, 305; Pneumokokken 531, 554; Rauschbrandbacillen 805; Staphylokokken 392; Streptokokken 467; Tetanustoxin 762, 772.

W.

Wachstumstemperaturen siehe „Temperaturanforderungen".
Wachtel, Empfänglichkeit für Streptokokken 467.
Waldratte, Empfänglichkeit für Pest 187, 304.
Walfischseptikämie, Erreger 879.
Wanderpneumonie durch Streptokokken 486, 558.
Wanderratte, Empfänglichkeit für Pest 187.
Wanzen, Empfänglichkeit für Pestbacillen 174, 198; als Pestüberträger 323.
Waren als Infektionsquellen bei: Cholera 85; Genickstarre 623; Pest 290.
Wäsche als Infektionsquelle bei Cholera 81, 91; Genickstarre 619, 623; Gonorrhöe 683; Maltafieber 446; Pest 288, 290, 334.
Wasser, epidemiologische Bedeutung bei: Cholera 79, 86, 95; Pest 289.
— Haltbarkeit bzw. Vorkommen von: Bac. oedematis maligni 848; Choleravibrionen 34; Micrococcus melitensis 446; Pestbacillen 176; Staphylokokken 363, 367; Tetanusbacillen 752.
— Untersuchung auf Choleravibrionen 73, 75.
Wasserdampf, Wirkung auf: Rauschbrandsporen 801; Sporen des Bac. oedematis maligni 850; Tetanussporen 744.
Wasserstoffsuperoxyd, Wirkung auf: Meningokokken 606; Staphylokokken 364; Streptokokken 465; Tetanusgift 760.
Weichtiere als Infektionsquellen für Botulismus 911.
Weinsäure, Wirkung auf Staphylokokken 363.
Wertheim-Agar, Wachstum der Gonokokken 672.
Wiederkäuer, Empfänglichkeit für Pest 196.
Wild, Empfänglichkeit für Pest 196.
Wohnung, Bedeutung bei Uebertragung von: Cholera 86; Genickstarre 624; 628; Pest 288, 289; Tetanus 753.
— Desinfektion bei: Cholera 91, 94; Genickstarre 628; Pest 183; Pneumonie 562.
Wunden, Infektion durch: Bac. oedematis maligni 838, 843; Gasbrandbacillen 879, 882, 885; Rauschbrandbacillen 805; Staphylokokken 367; Streptokokken 453, 478; Tetanusbacillen 745.
Wundrose s. „Erysipel".
Wundscharlach 479, 483.
Wundstarrkrampf s. „Tetanus".
Würste als Infektionsquelle für Botulismus 910.
Wurstvergiftung s. „Botulismus".

Y.

Yoghurt, Anwendung bei Meningokokkenträgern 627.

Z.

Zecken, Haltbarkeit der Pestbacillen in 174; als Pestüberträger 198, 324.
Zellmembran der Staphylokokken 356.
Zellnekrosen bei Staphylokokkeninfektion 393.
Zentralnervensystem, Erkrankungen: bei Botulismus 913, 931; bei Gonorrhöe 705; durch Staphylokokkenfiltrate 373, 374.
Ziege, Empfänglichkeit für: Bac. botulinus 929; Bac. oedematis maligni 868, 875; Gonokokkengifte 695; Maltafieberkokken 431; Meningokokken 606; Pestbacillen 196; Rauschbrandbacillen 805; Staphylokokken 386; Streptokokken 467; Tetanus u. Tetanustoxin 750, 762.
— Immunisierung gegen Cholera 115, 116, 117, 120.
Ziegenblutagar für Hämolyseversuche 53.
Ziegenmilch als Infektionsquelle für Maltafieber 447.
Zieselmaus, Empfänglichkeit für: Choleravibrionen 39; Pneumokokken 531.
— Immunisierung gegen Cholera 116.
Zinkchlorid bei Darstellung des Tetanustoxins 760.
Zinksulfat, Wirkung auf Gonokokken 685.
Zirkulationsapparat, Veränderungen bei Gasbrand 883.
Zitronensäure, Wirkung auf Staphylokokken 363.
Züchtung s. „Kultur".
Zuckerbouillon, Wachstum der Pestbacillen 172.
Zuckernährböden zur Züchtung von: Bac. botulinus 919; Bac. oedematis maligni 850, 851, 852; Gasbrandbacillen 890, 894; Maltafieberkokken 429; Meningokokken 599; Rauschbrandbacillen 794; Staphylokokken 360; Streptokokken 457, 461.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4225.

Vorlesungen über Infektion und Immunität.

Von

Dr. **Paul Th. Müller,**

a. o. Professor der Hygiene an der Universität Graz.

Mit 21 Abbildungen im Text. — XI u. 474 Seiten. gr. 8°. — 1912.

Vierte erweiterte und vermehrte Auflage.

Preis: 8 Mark, geb. 9 Mark.

Inhaltsverzeichnis: 1. Einleitung. — 2. Wege der Infektion. — 3. Die Bakteriengifte. — 4. Verteilung und Lokalisation der Gifte im Organismus. — 5. Inkubationsdauer. Virulenz. — 6. Verhalten der Mikroorganismen im infizierten Tierkörper. — 7. Die bakteriziden und globuliziden Wirkungen der Körperflüssigkeiten. I. — 8. Die bakteriziden und globuliziden Serumwirkungen. II. — 9. Die giftbildenden und entgiftenden Serumwirkungen. (Anaphylatoxin. Fieber.) — 10. Die Phagozytose. — 11. Die Opsonine. — 12. Die aktive Immunisierung und ihre Folgen. Die Antikörper. I. — 13. Die Antikörper. II. — 14. Natur und quantitativer Verlauf der Bindung zwischen Antigen und Antikörper. I. — 15. Quantitativer Verlauf der Bindung zwischen Toxin und Antitoxin. II. Ehrlichs Toxinanalyse. — 16. Lysine und Antilysine. — 17. Agglutinine und Präzipitine. — 18. Ehrlichs Seitenkettentheorie. — 19. Varianten und Seitenkettentheorie. — 20. Die Formen der antitoxischen Immunität. — 21. Anaphylaxie. — 22. Die Formen der antibakteriellen Immunität. Resistenzverminderung. — 23. Die Heilung der Infektionskrankheiten. — 24. Die praktischen Erfolge der Schutzimpfung und Serumtherapie. — 25. Die Anwendung der Immunitätsreaktionen zu diagnostischen Zwecken. — 26. Anwendungen der Immunitätslehren auf einige Probleme der Physiologie, Pathologie und allgemeinen Biologie. — Namenregister. — Sachregister.

Berliner klin. Wochenschrift 1911, Nr. 31 vom 31. Juli (über die 3. Aufl.)

Die Tatsache, daß bereits $1^1/_2$ Jahre nach dem Erscheinen der zweiten eine Neuauflage nötig war, spricht für die günstige Aufnahme, die dieses Werk gefunden hat; und durchaus mit Recht.

Auch dem Fachmann bereitet die Lektüre des schönen Buches stets von neuem Freude und reiche Anregung.

Ueberall ist das große Tatsachenmaterial unter Berücksichtigung der wesentlichen Arbeiten bis in die jüngste Zeit in einer feinen und klaren Weise dargestellt und so geschickt mit den theoretischen Gedankengängen verwoben, wie das in so durchaus origineller Weise nur ein Autor vermag, der die ganze Materie gründlich durchgearbeitet hat und vollkommen beherrscht. Dabei ermöglichen es dem Verfasser seine reichen Kenntnisse in der Pharmakologie und experimentellen Pathologie, auch die engen Beziehungen, die die Immunitätslehre zu diesen Disziplinen hat, überall gebührend zur Darstellung zu bringen.

In didaktisch geradezu mustergültiger Weise werden die an sich ja schwer verständlichen theoretischen Abschnitte, wie Ehrlichs Seitenkettentheorie, die Toxinanalyse usw., abgehandelt.

Ueberall wird scharf hervorgehoben, was tatsächlich feststeht, was noch Hypothese ist. Stets verschmäht es der Autor, im Interesse einer bequemeren und übersichtlicheren Darstellung das Tatsächliche zu schematisieren; vielmehr wird nachdrücklich immer wieder auf die vielen Lücken hingewiesen, die unser Wissen und unsere Erkenntnis gerade auf diesem Gebiet trotz der Fülle von gesicherten Tatsachen noch besitzt.

Das bewahrt den Arzt, der heute die Kenntnis der Grundprinzipien der Immunitätslehre nicht mehr entbehren kann, bei der Lektüre dieses Buches vor übertriebenen Erwartungen, zu denen einzelne besonders in die Augen springende Erfolge auf diesem Gebiet nur zu leicht verleiten.

Wenn man mit Recht darüber streiten kann, ob man von unseren schon hinlänglich überlasteten Studierenden auch noch detaillierte Kenntnisse in der Immunitätslehre verlangen soll, so kann doch kein Zweifel darüber bestehen, daß sie heute mit den Gedankengängen dieser Wissenschaft vertraut sein müssen.

Diese zu übermitteln, ist das Müllersche Buch besonders geeignet.

Es ist in seiner Art nicht nur der Prototyp eines guten Lehrbuches der Immunitätslehre, sondern eines guten Lehrbuches überhaupt.

Es wäre erwünscht, wenn unsere Studierenden sich mehr in derartige Bücher vertieften, die sie zum Mitdenken und zur Mitarbeit zwingen, und aus denen sie die „Tatsachen" zwar weniger bequem als aus den üblichen Kompendien, aber dafür zum dauernden Besitz erwerben.

E. Friedberger-Berlin.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben,

über die anatomischen und histologischen Veränderungen bei den durch sie bedingten Infektionserkrankungen des Menschen sowie der Tiere und über einige nicht pathogene Anaërobenarten.

Studien aus dem pathologisch-anatomischen Institut der k. k. Universität Innsbruck.

Von Dr. **Emanuel von Hibler,**

a. o. Professor für pathologische Anatomie und I. Assistent am Institut.

Mit 16 Crayon- und einer Farbendrucktafel. (IV, 438 S. gr. 8°.) 1908. **Preis: 25 Mark.**

London School of Hygiene & Tropical Medicine
15 FEB 2009
RECEIVED

Inhalt: Einleitung. — I. Ueber das morphologische und biologische Verhalten der untersuchten pathogenen Mikroben innerhalb der erkrankten Gewebe, bzw. innerhalb der Körperflüssigkeit. — II. Ueber den methodischen Weg der Untersuchungen. — III. Ueber die Kolonienformen der untersuchten Anaëroben. — IV. Von den Einwirkungen der untersuchten Anaëroben auf die zu ihrer Züchtung verwendeten Nährböden. — V. Ueber das Verhalten der untersuchten Anaëroben hinsichtlich Eigenbewegung, Blähformen- und Granulosebildung. 1. Von der Eigenbewegungsfähigkeit der untersuchten Anaëroben. 2. Vom Verhalten mit Granulose infiltrierter und geblähter Zellen in den Kulturen der untersuchten Anaëroben. — VI. Ueber die Dauerformen der untersuchten Anaëroben; über die Entstehungsbedingungen der Sporen, über ihre Lage und Gestalt, über ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber Einwirkung von Siedehitze und über ihre Dauerfähigkeit unter verschiedenen Kultur- bzw. Aufbewahrungsbedingungen. 1. Ueber die Entstehungsbedingungen der Sporen. 2. Ueber die Morphologie der Sporen und der sporenbildenden Zellen der untersuchten Anaëroben. 3. Ueber die Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen die Einwirkung von Siedehitze. — VII. Von den infektiösen Eigenschaften der untersuchten Anaëroben bzw. von der Empfänglichkeit verschiedener Tierspezies für Infektionen mit denselben. — VIII. Von den anatomischen Befunden und mikroskopischen Gewebsveränderungen bei den durch die untersuchten pathogenen Anaëroben erzeugten Infektionskrankheiten. 1. Von den anatomischen Befunden. 2. Von den mikroskopischen Gewebsveränderungen. — Verzeichnis der untersuchten Anaërobenarten und Stämme, sowie der betreffenden Krankheitsfälle nebst Erläuterungen zu denselben. — Beschreibung der Abbildungen.

Aus den Stimmen der Fachpresse:

Zentralblatt für Pathologie, Bd. XX, Nr. 1 vom 15. Jan. 1909:

. . . Die Erforschung der pathogenen Anaëroben gehört zu den schwierigsten Gebieten der Bakteriologie, die Kulturmethoden erfordern peinliche Genauigkeit und die Differentialdiagnose ist dadurch besonders erschwert, daß die anatomischen und histologischen Veränderungen an den durch spontane und experimentelle Infektion erkrankten Organen sich bei den einzelnen Anaëroben häufig vollkommen gleichen. Bei den widersprechenden Angaben der verstreuten Literatur und dem Mangel ausführlicher Zusammenstellungen, füllt das Buch geradezu eine Lücke aus. Sein Wert wird besonders auch dadurch erhöht, daß Verf. die 15 verschiedenen Bakterienarten alle aus eigener Anschauung meist aus mehreren Stämmen resp. Fällen kennt.

. . . Einzelheiten des vortrefflichen Buches können hier nicht näher erörtert werden. Besonders hingewiesen sei hier noch auf die vorzüglichen Photographien, die in 17 Tafeln vereinigt sind.

Bei der immer besser werdenden Pflege, die die Bakteriologie jetzt auch in den pathologischen Instituten erfährt, wird das vorliegende Werk sich auch unter den pathologischen Anatomen rasch Freunde erwerben. Walter H. Schultze (Göttingen).

Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 42, Nr. 24/25 vom 2. Jan. 1909:

. . . Das ganze Werk in seinem Inhaltsreichtum, welcher eine vieljährige mühevolle und gründliche Arbeit widerspiegelt, ist eine so wertvolle Publikation und ein so nützlicher Führer durch das Gebiet der Anaëroben, daß es für jedes bakteriologische Laboratorium ein unentbehrliches Nachschlagebuch bilden wird. Kitt (München).

Münch. med. Wochenschr., Nr. 50 vom 15. Dez. 1910:

. . . Das Buch, dem 246 Mikrophotogramme in Lichtdruck und 10 die Granuloseinfiltrate und Blähformen der Bazillen darstellende Bilder in Farbendruck beigegeben sind, wird künftighin jeder, der sich mit ähnlichen Untersuchungen befaßt, zu Rate ziehen müssen. Heim (Erlangen).

Hygienische Rundschau, XIX. Jahrg., Nr. 2 vom 15. Jan. 1909:

Das hier vorliegende Werk verdient ohne Frage von seiten eines jeden Fachgenossen die ernsthafteste Beachtung, da es mit unendlichem, nie versagendem Fleiß eine Unsumme von eingehenden und zuverlässigen Beobachtungen über das morphologische und biologische Verhalten aller bisher bekannten krankheitserregenden Anaërobier zusamengetragen hat und so ein bisher meist ein wenig stiefmütterlich behandeltes Gebiet der Mikrobiologie in zusammenfassender und übersichtlicher Weise vorführt.

. . . Eine große Reihe von Tafeln mit ausgezeichneten mikrophotographischen Aufnahmen begleiten die Arbeit, die nach allen Richtungen hin einen sehr gediegenen und vertrauenswürdigen Eindruck macht. C. Fraenkel (Halle a. S.).